

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE
DE LA FILARIOSE CARDIO-VASCULAIRE
A DIROFILARIA IMMITIS AUX NOUVELLES-HÉBRIDES
(PACIFIQUE SUD)**

**Approche épidémiologique, dépistage et
observations cliniques, mise au point d'un
traitement et d'une prophylaxie systématique**

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement devant
L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD DE LYON
(Médecine-Pharmacie)

le 3 octobre 1977

par

LECHAPT Michel

Né le 5 juin 1949
à Coulmier le Sec (Côte-d'Or)

jury de thèse

PRÉSIDENT : Pr GARIN

Professeur à l'Université Claude Bernard de Lyon

MEMBRES : MM. J. EUZEBY et Ph. COTTEREAU

Professeurs à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE
DE LA FILARIOSE CARDIO-VASCULAIRE
A DIROFILARIA IMMITIS AUX NOUVELLES-HÉBRIDES
(PACIFIQUE SUD)**

**Approche épidémiologique, dépistage et
observations cliniques, mise au point d'un
traitement et d'une prophylaxie systématique**

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT).

présentée et soutenue publiquement devant
L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD DE LYON
(Médecine-Pharmacie)

le 3 octobre 1977

par

LECHAPT Michel

Né le 5 juin 1949
à Coulmier le Sec (Côte-d'Or)

jury de thèse

PRÉSIDENT : Pr GARIN

Professeur à l'Université Claude Bernard de Lyon

MEMBRES : MM. J. EUZEBY et Ph. COTTEREAU

Professeurs à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : Monsieur le Professeur FROGET

Directeurs honoraires : Messieurs les Professeurs JUNG, TAPERNOUX, FLORIO

PROFESSEURS

1) Pharmacie et Toxicologie	M. LORGUE
2) Anatomie descriptive - Extérieur - Anatomie appliquée	M. BARONE
3) Physiologie - Thérapeutique - Pharmacodynamie	M. BOST
4) Histologie - Embryologie - Anatomie pathologique.....	M. LUCAM
5) Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale	M. FLACHAT
6) Parasitologie et Maladies Parasitaires	M. EUZEBY
7) Pathologie médicale des équidés et des carnivores - Législation vétérinaire ..	M. FONTAINE
8) Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour.....	M. COTTEREAU
9) Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale	M. COULON
10) Obstétrique - Pathologie de la Reproduction	M. BERTRAND
11) Pathologie générale - Microbiologie - Immunologie	M. OUDAR
12) Ethnologie - Zootechnie - Économie Rurale	M. FROGET
13) Botanique appliquée - Agronomie - Alimentation	M. WOLTER
14) Physique et Chimie biologiques et médicales	M. MAGAT
15) Maladies contagieuses - Zoonoses - Législation sanitaire	M. JOUBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. FERNEY (Détaché à l'Institut des Sciences et Médecine Vétérinaires de DAKAR)

MM. CHANTEGRELET, DELATOUR, DESCHANEL, JEAN-BLAIN, LAPRAS,
LE NIHOUANNEN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

MM. BOIVIN, GASTELLU, MOUTHON.

MAÎTRES-ASSISTANTS

Mme CHAUVE, MM. FARGES, FAU, FRANCK, GARNIER, GEVREY, GOUY, KECK, LABE,
Mlle LAVAL, MM. LEGEAY, PAYAN, PRAVE, Mme RACHAIL, M. RICHARD.

ASSISTANTS

MM. BASSIER, BELLI, BILLIONNET, CHEVRIER, DEGUELLE, DEVILLE, EUZEBY,
GOSSE, HARS, TIANO, VILLON.

L'Université Claude Bernard (Médecine-Pharmacie) de LYON et l'École Nationale Vétérinaire de LYON déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.



A EDWIGE, ma Femme

Qui m'a aidé et soutenu dans mon travail
en témoignage de mon profond amour.



A mes Parents

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance

A mes Beaux-Parents

A ma Famille

A Monsieur le Professeur GARIN

Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir présider notre thèse

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur EUZEBY

Qui nous a aidé et conseillé dans la réalisation
de ce travail, et nous a toujours réservé un
accueil bienveillant.

A Monsieur le Professeur COTTEREAU

Que nous remercions d'avoir accepté de faire
partie du jury de notre thèse.

A tous nos Maîtres de l'Ecole de LYON.

A mon Ami le Docteur Raoul RATARD

Chef du Service de Médecine rurale
de Port-Vila

Qui a contribué largement à la réalisation
de ce travail.

Qu'il accepte tous nos remerciements pour
l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

P L A N

INTRODUCTION

Notes relatives à la géographie et au climat des Nouvelles-Hébrides

Rappels concernant l'anatomie et la biologie de Dirofilaria immitis.
Schéma du cycle du parasite.

PREMIERE PARTIE - APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA DIROFILARIOSE

CHAPITRE I - Le Sang : matière virulente pour le vecteur

- 1 - Survie des microfilaires dans le sang circulant
- 2 - Périodicité des microfilaires.
 - a) Travaux anciens et résultats.
 - b) Expérimentation personnelle
 - Matériel d'étude
 - Technique choisie et chronologie des prélèvements
 - Résultats : Tableau et courbe. Commentaires.
 - c) Détermination de la périodicité des microfilaires
- 3 - Résistance et développement des microfilaires.

Conclusion : Nécessité d'un insecte vecteur pour assurer le développement larvaire.

CHAPITRE II - Mode de transmission

A - Transmission indirecte par des insectes vecteurs.

- 1 - Développement des microfilaires chez certains Aphaniptères.
 - a) Données bibliographiques
 - b) Dissection de puces
 - c) Résultats et commentaires.
- 2 - Développement des microfilaires chez certains Anoploures.
 - a) Données bibliographiques
 - b) Signalement de Haematopinus suis et Linognatus setosus aux Nouvelles-Hébrides.

3 - Développement des microfilaires chez les moustiques.

- a) Espèces recensées comme vecteurs possibles de microfilaires.
- b) Espèces recensées aux Nouvelles-Hébrides

- Liste établie par M.O.T. Iyengar (juillet 1960)
- Recherches plus récentes (Enquête entomologique de l'Institut Pasteur, 1972).
- Recherches personnelles
- Capture de moustiques : méthode et lieux.
- Détermination des genres et espèces, choix d'une "clé".
- Résultats.

c) Recherche des stades de développement dans les tubes de Malpighi.

- Technique de dissection
- Coloration et montages
- Isolement des larves - Croquis
- Résultats et commentaires.

B - Transmission directe par voie transplacentaire.

- 1 - Données bibliographiques
- 2 - Observations personnelles

CHAPITRE III - Réceptivité : les espèces sensibles.

1 - Le chien :

a) Facteurs intrinsèques

- Age
- Sexe
- Race et pelage.

b) Facteurs extrinsèques

- Mode de vie

2 - Le Chat :

- a) Données bibliographiques
- b) Résultats d'autopsie

3 - Les autres espèces et l'Homme

- a) Données bibliographiques
- b) Espèces sensibles aux Nouvelles-Hébrides

CHAPITRE IV - Type épidémiologique

- En France et dans d'autres pays
- Aux Nouvelles-Hébrides : type endémique d'après observations.

DEUXIEME PARTIE : DEPISTAGE ET ETUDE CLINIQUE DE LA PARASITOSE

CHAPITRE I - Dépistage

Dépistage en vue de diagnostic

Méthodes possibles : énumération

La plus courante : examen hématologique
recherche des microfilaires circulantes.

A - Méthodes de recherche

1 - Conditions

a) Moment du prélèvement

b) Lieu du prélèvement

Choix entre - capillaires cutanés
- veines périphériques

c) Instruments - Choix du calibre de l'aiguille
Comparaison des résultats obtenus avec des calibres
différents.

2 - Méthodes proposées : Rappel des méthodes et techniques utilisées

a) Examen du sang capillaire

- Extemporane à l'état frais
- A l'aide de frottis desséchés ou humides

b) Examen du sang veineux

- Après coagulation et concentration des microfilaires dans le sérum exsudé
- Après hémolyse et concentration des microfilaires du sang non coagulé
 - par centrifugation
 - par filtration sur tamis.

3 - Méthodes choisies

- a) Au laboratoire : examen du sang à l'état frais par étalement et comptage rapide
- b) En cas d'échec : hémolyse du reste du sang et méthode de Knott ou de Morris, Dinkel, Green.
- c) Discussion ; avantages et inconvénients du système choisi.

B - Résultats (sous forme de tableau)

C - Discussion des résultats.

- 1 - Le parasite est largement répandu
- 2 - Distinction avec d'autres parasites (Dipetalonema reconditum)
- 3 - Cas négatifs
- 4 - Cas de forte infestation chez des jeunes animaux

D - Evolution de la microfilariémie au cours du temps.

Observation d'une chute du taux des microfilaires circulantes après une broncho-pneumonie.

CHAPITRE II - Considérations cliniques

A - Rappel des méthodes d'examen clinique

- 1 - Bibliographie
- 2 - Commentaires d'après les examens cliniques personnels

B - Evolution des symptômes

- 1 - Absence de symptômes
- 2 - Symptômes modérés
 - Augmentant peu lors d'exercice physique
 - Aggravés nettement par l'exercice
- 3 - Symptômes graves
 - a) Syndrôme cardio-pulmonaire
 - b) Syndrôme nerveux
 - c) Affections intestinales

C - Evolution brutale : Le syndrome " cave "

Bibliographie et Observations personnelles

D - Localisations erratiques :

- non observées aux Nouvelles-Hébrides
- Rappel bibliographique

Conclusion et relations entre signes cliniques et nombre de vers trouvés lors d'autopsies.

TROISIEME PARTIE - PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT - ESSAIS D'UTILISATION DU L-TETRAMISOLE (L-Tétrahydro-2,3,5,6 Phényl 6 Imidazo 2,1 - B Thiazole)

CHAPITRE I - Généralités sur le traitement et la prophylaxie de la Dirofilariose

A - Traitement.

- 1 - Destruction des microfilaires
 - a) La diéthyl-carbamazine
 - b) L'iodure de dithiazanine
 - c) Les antimoniaux
 - d) La Thiodiphénylamine.

2 - Expériences personnelles

3 - Destruction des vers adultes

a) Revue des principaux médicaments actifs

a1 - La diéthyl-carbamazine

a2 - Les antimoniaux

a3 - Les arsenicaux

a4 - Thérapeutiques récentes

b) Expériences personnelles

4 - Médications polyvalentes

B - Prophylaxie

1 - Sanitaire

2 - Médicale

- Par la diéthyl-carbamazine

- Par l'antimonyl-pyrogallol sulfonate de sodium

- Par les traitements réguliers au Caparsolate de sodium.

C - Conclusion : nécessité d'un traitement actif à la fois sur vers adultes et microfilaires : essai du 1-Tétramisole.

CHAPITRE II - Le 1-Tétramisole

A - Rappels de la constitution chimique et de propriétés physiques

1 - Constitution chimique

2 - Propriétés physiques

B - Pharmacologie

1 - Toxicité aiguë et subaiguë

a) La toxicité aiguë a été expérimentée sur la souris et le chien

b) Toxicité à terme

c) Activité tératogène chez la souris, la ratte et la lapine

d) Tolérance.

C - Mode d'action et propriétés biologiques

D - Présentation, posologie, mode d'emploi

E - L-Tétramisole et filariose.

CHAPITRE III - Propriétés microfilaricides du Lévamisole

A - Données bibliographiques

B - Expérimentation

- 1 - Choix de la forme médicamenteuse
- 2 - Choix des sujets à traiter et contrôle
- 3 - Modalités d'administration et posologie
- 4 - Résultats

CHAPITRE IV - Action du Lévamisole sur les vers adultes

A - Données bibliographiques

B - Expérimentation

- 1 - Choix de la présentation
- 2 - Choix des sujets à traiter
- 3 - Conduite des essais
- 4 - Résultats
 - a) Animaux destinés à l'euthanasie par le Thiopental sodique
 - Commentaires des résultats.
 - b) Animaux soumis à l'observation clinique
 - Commentaires

CHAPITRE V - Essais de prophylaxie

- 1 - Nécessité d'une prophylaxie
- 2 - Difficultés de mise en oeuvre
 - A cause du prix du médicament
 - A cause de la toxicité à terme
 - A cause de la négligence du propriétaire
- 3 - Solution de 'compromis : le traitement semestriel
 - Motif de ce choix
 - Doses
 - Contrôle
 - Résultats et Conclusion

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Les Nouvelles-Hébrides forment, dans le Sud-Ouest de l'Océan Pacifique, un archipel composé d'environ quatre vingts îles et îlots répartis sur une longueur de trois cents kilomètres, et formant un arc orienté du Nord-Nord-Est au Sud-Sud-Est (145).

Elles sont situées entre les treizième et vingtième degrés de latitude Sud et les cent soixantième et cent soixante et onzième degrés de longitude Est, couvrant une superficie de 14.700 Km².

Les deux principaux centres économiques (Port-Vila et Luganville) sont situés respectivement sur l'île VATE et l'île ESPIRITU SANTO.

Le climat est équatorial insulaire, chaud et humide, caractérisé par des vents alizés de Sud-Est. On peut distinguer deux saisons dont les limites sont peu marquées :

- Une saison chaude et humide, de novembre à mai qui correspond à l'été austral.
- Une saison froide et plus sèche, de juillet à octobre (hiver austral).

La pluviosité est importante (il tombe en moyenne 2,30 m d'eau par an) et la moyenne hygrométrique annuelle avoisine 82 % d'humidité (125, 127).

Il est bon de noter que ces facteurs climatiques autorisent la pullulation des moustiques, qui trouvent dans la végétation, ainsi que dans les habitations humaines, des sites écologiques favorables au développement de leurs stades larvaires et à leur vie imaginaire.

Averti de la présence de *Dirofilaria immitis*, parasite du coeur du chien, lors de notre arrivée dans l'Archipel, nous avons essayé, au cours de deux années d'investigations, de préciser l'épidémiologie, de cerner les aspects cliniques, et de proposer un traitement et une prophylaxie satisfaisants, de cette filariose cardiovasculaire. Nous nous proposons de rapporter le résultat de nos recherches personnelles, en les comparant avec les données bibliographiques existantes. Nous envisagerons quelques aspects d'épidémiologie, et nous rapporterons les observations cliniques qu'il nous a été donné de faire, en discutant auparavant des moyens de dépistage.

Enfin, nous proposerons un schéma thérapeutique prophylactique et curatif de la maladie.

Il nous a paru utile, avant d'aborder l'étude de la dirofilariose, objet de notre travail, de rappeler les caractères morphologiques et biologiques du parasite (55, 10, 13, 65, 104, 116, 205).

Dirofilaria immitis est un némathelminthe appartenant

- à la classe des Nématodes
- à l'ordre des Myosyringata
- au sous-ordre des Filarioïdea
- à la famille des Onchocercidés
- à la sous-famille des *Dirofilarini*.

Ce ver, très long, blanchâtre, présente un dimorphisme sexuel accusé :

- La femelle adulte mesure de 15 à 30 cm sur 1 à 1,3 mm, et possède une queue courte et arrondie.
- Le mâle plus petit, a une longueur de 13 à 18 cm et un diamètre de 0,7 à 0,9 mm. Sa queue est courte et hélicoïdale (55).

Lors d'une autopsie effectuée immédiatement après la mort d'un chien de sept ans (septembre 1975), nous avons trouvé quarante sept femelles et vingt deux mâles dont les tailles variaient comme suit :

- Femelles : 8 à 31 cm x 0,7 à 1,3 mm (longueur moyenne : 20,3 cm)
- Mâles : 4 à 18 cm x 0,3 à 0,9 mm (longueur moyenne : 14 cm)

Dans les deux sexes, la cuticule est lisse, dépourvue de toute bosselure, et seulement striée transversalement.

Les filaires adultes vivent dans le coeur droit du chien. Les mâles et les femelles sont entremêlés et, en cas d'infestation massive, forment une véritable pelote occupant tout le ventricule droit de l'hôte, et souvent les vaisseaux adjacents au coeur droit : artères pulmonaires et veine cave.

Des localisations erratiques ont été décrites : chambre antérieure de l'oeil, espaces interdigités (18, 20, 181)... mais il ne nous a pas été donné d'en observer au cours de nos examens.

La longévité des vers adultes a été discutée. Elle est certainement de plusieurs années, et quelques vers semblent produire des microfilaries au delà de cinq ans (98).

Les femelles sont ovovivipares : les oeufs fertilisés se développent dans l'utérus et donnent un embryon doué de mobilité. Cet embryon n'a pas de " canal alimentaire ", et il est recouvert d'une membrane vitelline ressemblant à une gaine. Cette enveloppe est rejetée avant le passage dans la circulation.

Les embryons circulants sont des "microfilaries " que l'on détecte lors des examens hématologiques. Ces microfilaries peuvent être charriées dans le sang pendant une année et même davantage (61, 63, 67, 197), mais n'y évoluent pas. L'évolution n'est possible que chez un hôte intermédiaire : Un Culicidé.

Dans l'organisme de l'insecte, les microfilaires gagnent les tubes de Malpighi pour y subir deux mues. La larve de troisième stade, en forme de saucisse allongée, perfore les tubes de Malpighi et tombe dans la cavité générale de l'insecte, pour gagner le thorax et les pièces buccales. C'est durant cette migration qu'elle devient la véritable forme infestante pour l'hôte définitif.

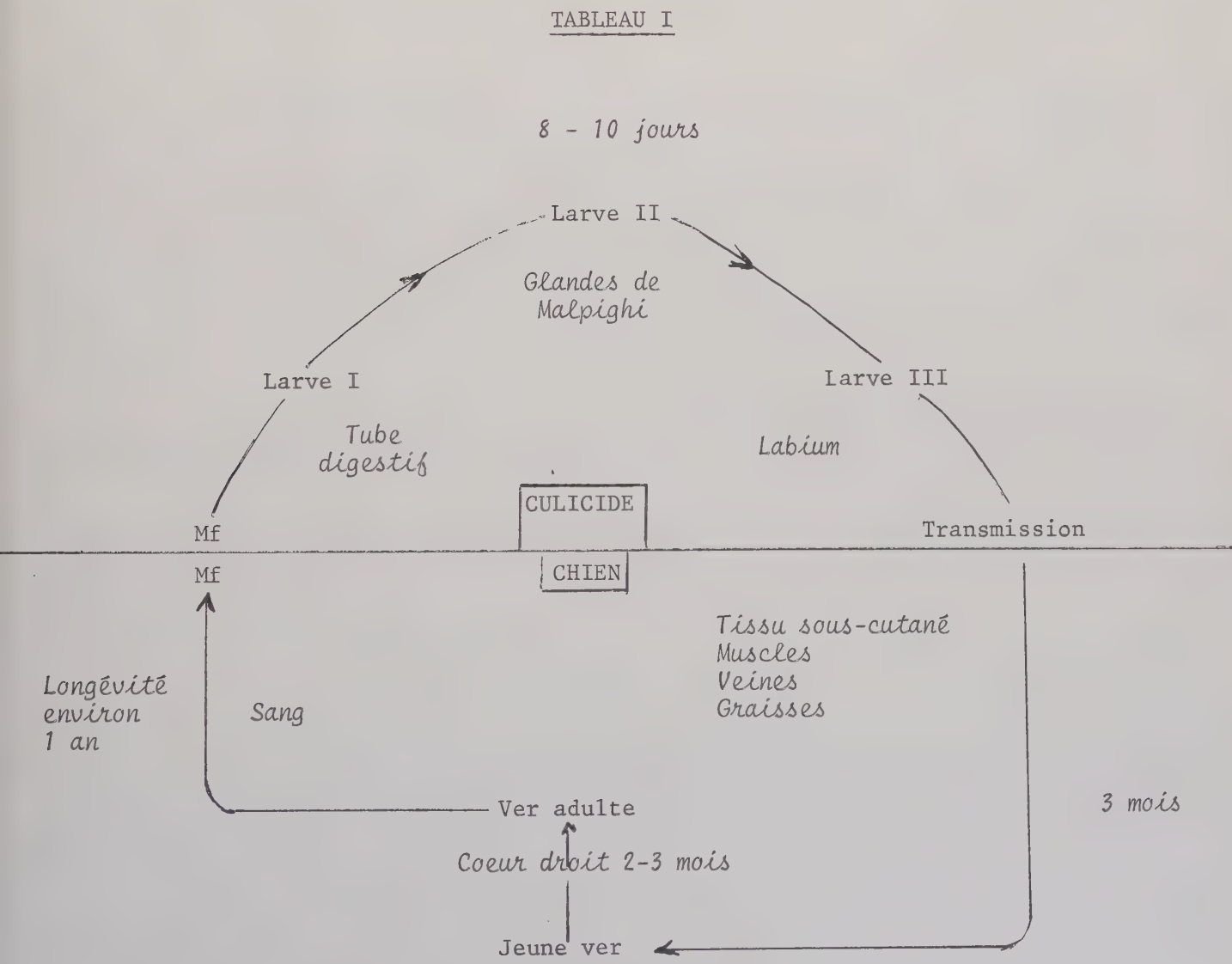
En milieu tropical, le développement larvaire chez l'hôte intermédiaire dure de 8 à 10 jours (65, 189).

Le culicidé porteur de larves du quatrième stade pique l'hôte définitif, qui est généralement le chien. Le parasite, échappé du labium, pénètre alors par le point de ponction dans l'organisme de l'hôte définitif (189).

La larve infestante continue son développement dans le conjonctif sous-cutané, le tissu adipeux, le conjonctif sous-séreux des veines, et dans le tissu musculaire (116).

Trois mois environ après la piqûre inoculatrice, les jeunes vers envahissent le coeur droit. Cinq à six mois plus tard, on peut trouver des microfilaires dans l'utérus des femelles de *Dirofilaria immitis*.

Le cycle d'évolution du parasite peut être représenté comme l'indique le tableau I suivant :



PREMIÈRE PARTIE

APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA DIROFILARIOSE

CHAPITRE I.- LE SANG : MATIERE VIRULENTE POUR LE VECTEUR.

1°- Survie des microfilaires dans le sang circulant

Le sang, chargé de microfilaires, constitue la matière virulente pour l'insecte vecteur. Les microfilaires sont capables de survivre longtemps dans le sang du chien parasité. L'évaluation de cette survie a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats diffèrent sensiblement (61, 63, 197). Les microfilaires seraient capables de circuler dans l'organisme du chien pendant 2 à 24 mois, tout en gardant la faculté d'évoluer plus tard, après leur passage par l'hôte intermédiaire. Selon ABADIE, une forte majorité de microfilaires disparaît après ablation chirurgicale des vers adultes. Si on arrive à extirper tous les parasites présents dans le coeur, la microfilariémie diminue jusqu'à un faible niveau, mais se maintient pendant plus d'une année. De plus, la quantité de microfilaires présentes, est alors plus ou moins proportionnelle au nombre d'adultes extraits.

On connaît peu de chose quant aux facteurs favorisant la survie, mais l'agitation du sang semble jouer un grand rôle, et favorise d'ailleurs la conservation in vitro des microfilaires (165, 190, 19).

Quoi qu'il en soit, la présence des microfilaires dans le sang périphérique est intermittente, et on remarque une fluctuation périodique de la microfilariémie.

2°- Périodicité des microfilaires

a) Travaux anciens et résultats :

La périodicité des microfilaires a été étudiée en France et dans d'autres pays par divers auteurs (56, 78, 79, 84, 90, 89, 91, 166, 182, 194). Les résultats, sans concorder exactement, font apparaître l'existence d'un pic, tard dans l'après-midi ou au début de la nuit (166).

La bibliographie nous donne pour quelques auteurs, les résultats suivants :

Itagaki et Makino (1927)	18 h.00
Underwood et Wright (1932)	18 h.00
Schnelle et Young (1944)	16 h.30
Euzéby et Lainé (1951)	20 h.00
Rosen (1954)	21 h.00
Tongson et Romero (1962)	19 à 23 h.00
Gubler (1966)	20 à 22 h.00
Webster (1969)	20 h.00

Les auteurs s'accordent pour affirmer que les microfilaires sont cependant décelables à toute heure du nycthémère et Webster note que le nombre le plus bas de microfilaires n'est que de 43 % inférieur au nombre maximal relevé durant le crépuscule (78, 56). Il y a sub-périodicité nocturne. Cette remarque intéressante illustre la différence existant entre la biologie de Dirofilaria immitis et celle d'autres filaires telles que Wuchereria bancrofti et Loa loa.

b) Expérimentation personnelle :

Nous avons voulu étudier la périodicité des microfilaires de Dirofilaria immitis aux Nouvelles-Hébrides, afin de savoir si elle pouvait correspondre aux cycles déterminés dans d'autres régions.

- Le matériel d'étude était composé de trois chiens dont la présence de microfilaires avait été décelée antérieurement. Les animaux provenaient de trois lieux différents et avaient été regroupés à proximité du laboratoire. Ils étaient à l'attache en plein air et ne bénéficiaient d'un éclairage artificiel que pendant le court instant du prélèvement de sang. On avait voulu éliminer ainsi toute perturbation pouvant découler d'un exercice physique ou d'une modification de l'alternance normale de la lumière du jour et de l'obscurité nocturne.

- Le prélèvement sanguin était effectué aux veines radiales antérieures et saphènes externes en changeant à chaque fois de membre et de latéralité.

- Le matériel utilisé était une seringue munie d'une aiguille de calibre 25 - 8/10èmes. On prélevait un centimètre cube de sang environ et après avoir éliminé les deux premières gouttes, on déposait les deux suivantes sur une lame, en les étalant avec le biseau de l'aiguille. Le comptage était fait immédiatement par deux personnes différentes, et une troisième goutte était également examinée au plus tôt, l'examen microscopique était effectué au grossissement 40. Le comptage était fait toutes les trois heures. A quatre heures, l'un des animaux, plus rétif, s'est échappé, et le dernier prélèvement n'a pu avoir lieu.

- Les résultats sont exposés dans le tableau I. On a noté la moyenne du nombre de microfilaires présentes dans chaque goutte et le pourcentage d'augmentation de ce nombre par rapport au taux le plus bas.

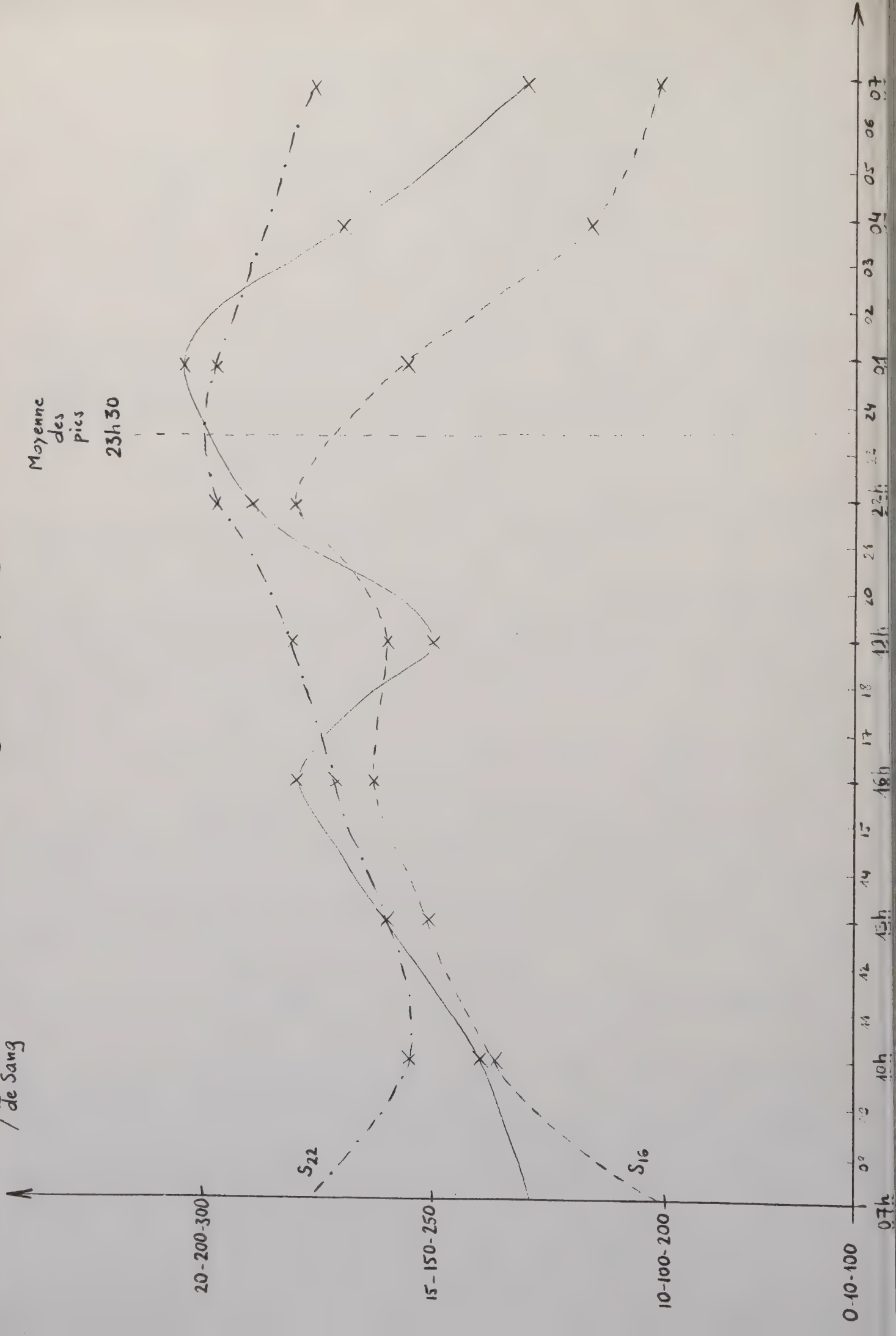
Les chiffres sont peu différents de ceux trouvés dans la bibliographie. Les courbes construites d'après les données du tableau I, et visibles sur le graphique (1) montrent un pic de concentration des microfilaires vers 23 h.30 en moyenne. La densité minimale se situe vers 7 h.00 pour deux des chiens et vers 10 h.00 pour le troisième. On a constaté une légère baisse de densité vers 19 h.00. D'autre part les taux d'augmentation du nombre des microfilaires par rapport au minimum de concentration sont de 39,1 - 57,6 et 27,7 %. Ces chiffres se rapprochent de celui indiqué par Webster (cf. ci-dessus)

TABLERAU I

Heure de prélèvement	Nombre de Mf trouvées sur 3 ou 4 gouttes de sang, lieu du prélèvement, % d'augmentation/taux minimal														
	Chienne 4 ans S.16 poil long					Chien Berger all. 3,5 ans poil court					Chien bâtard S.22 gris et beige				
	Moy. %					Moy. %					Moy. %				
07 h.	209	197	200	202	Ant D	13	12	13	13	13	177	182	168	176	13,5 Ant G
10 h.	240	249	222	237	Ant G	13	15	14	14	7,6 Ant G	162	150	153	155	Ant D
13 h.	245	253	254	251	Post D	17	16	15	17	16 23 Post D	160	154	166	160	3,2 PostD
16 h.	259	265	266	263	Post G	18	18	17	19	18 38,4 Post G	173	159	181	171	10,3 Ant G
19 h.	253	266	260	260	Ant D	20	17	17	17	15 15,3 Ant D	169	187	186	181	16,7 PostG
22 h.	284	271	287	281	Ant G	19	22	18	18	19 46,1 Ant G	207	191	197	198	27,7 PostD
01 h.	249	267	253	256	Post D	23	20	20	19	20,5 57,6 Post G	201	200	192	198	27,7 Ant G
04 h.	218	206	224	216	Post G	17	18	16	18	17 30,7 Post D					

Nb de Microfilaries / goutte
de Sang

GRAPHIQUE 1



Le dénombrement doit être rapide, compte tenu de la vitesse de coagulation et d'assèchement de l'étalement sanguin. De ce fait, la méthode ne s'avère pas d'une grande précision, mais, les erreurs se compensant, elle permet d'apprécier de façon simple et avec le matériel rudimentaire en notre possession, la variation de concentration sanguine des microfilaires. Le diamètre de l'aiguille servant au prélèvement semble insuffisant, mais, comme nous le montrerons plus loin, est convenable pour permettre l'écoulement des microfilaires et la réalisation de ponctions peu douloureuses.

c) Le déterminisme de la périodicité des microfilaires :

Malgré les nombreux travaux dont il a été l'objet, il n'a pas encore été élucidé. Néanmoins, de nombreux auteurs ont contribué par leurs travaux, à faire un peu de lumière sur ce phénomène curieux (82, 81, 84). Ces recherches ont montré :

- Que la température corporelle du chien n'exerce aucun effet sur le comportement des microfilaires (82).
- Que l'hypoxie ou l'hyperventilation pulmonaire consécutive à un exercice physique intense, entraîne une augmentation de la microfilariémie, de jour comme de nuit (82) : Hawking et ses collaborateurs, en faisant inhaler de l'oxygène à des chiens, ont remarqué une hausse du taux des microfilaires circulantes dans la journée, comme dans la nuit, suivie d'une diminution nette.
- Que la teneur en gaz carbonique de l'air inspiré n'a pratiquement pas d'incidence sur la microfilariémie (166).
- Que l'acétylcholine, de même que la sérotonine, augmentent très nettement le taux des microfilaires circulantes (166).

L'interprétation de ces données n'est pas aisée. Une des meilleures hypothèses avancées, est celle de Hawking (80) qui explique le mécanisme par la différence de tension en oxygène entre le sang artériel et le sang veineux pulmonaires. Les microfilaires seraient sensibles à la concentration du sang en oxygène au niveau des poumons.

La variation cyclique d'aptitude à la ponte des larves par les vers femelles adultes, qui avait été proposée pour expliquer le rythme nyctéméral des microfilaires, ne joue aucun rôle, comme l'ont montré Hinman, Faust et De Bakey (91) : des microfilaires transfusées dans les vaisseaux d'un chien indemne de parasites adultes, continuent à présenter le même rythme d'activité.

La découverte du refuge diurne des microfilaires (84) apporte davantage de crédit à la théorie de Hawking : grâce à des biopsies, et par l'examen post mortem de singes ou de chiens infestés, il a été confirmé que le poumon est l'organe dans lequel s'accumulent les microfilaires durant la période de raréfaction dans les capillaires périphériques.

Outre le rythme nyctéméral, un rythme d'activité mensuel, et même annuel ont été découverts (111, 166). Hawking et ses collaborateurs ont mis en valeur les différences dans le rapport 1 à 12 environ, entre le nombre moyen de microfilaires durant l'hiver et celui plus élevé, noté pendant l'été. Nous n'avons pu contrôler ce rythme aux Nouvelles-Hébrides vues les difficultés, voire l'impossibilité de soustraire les chiens primitivement atteints de Dirofilariose à des réinfestations ininterrompues.

3°- Résistance et Développement des microfilaires

La résistance et le développement des microfilaires in vitro ont été étudiés par de nombreuses expérimentations (48, 103, 123, 19, 165, 179, 180). Certains auteurs ont évalué l'activité métabolique des larves et ont mis en évidence des enzymes du groupe des déshydrogénases : (Lactate-déshydrogénase, glutamate-déshydrogénase...) (123).

L'appréciation de la résistance en certains milieux, a montré que les microfilaires étaient capables de survivre plus de 24 h.00 à 37°C à l'action d'antiseptiques comme le permanganate de potassium en solution à 1 pour mille.

Des tentatives d'entretien in vitro des microfilaires ont été faites (179, 180, 19) et ont montré que les larves sont capables, dans certains milieux à base de sang ou de sérum (180) de se développer et de muer jusqu'au stade " en saucisse". Mais il ne fut jamais possible d'atteindre le stade larvaire capable, par inoculation au chien, de permettre le développement des vers adultes.

La présence d'un hôte intermédiaire semble donc indispensable à la propagation de *Dirofilaria immitis* d'un chien à un autre, et nous nous sommes attachés à la découverte des espèces responsables de cette transmission, au recensement des insectes vecteurs, aux Nouvelles-Hébrides.

CHAPITRE II.- MODE DE TRANSMISSION

La Dirofilariose peut se transmettre grâce à des insectes vecteurs, mais il a été signalé une transmission possible par voie transplacentaire, que nous avons constatée sur des chiots et que nous discuterons.

A - TRANSMISSION INDIRECTE PAR DES INSECTES VECTEURS

1°- Développement des microfilaires chez certains Aphaniptères.

a) Données bibliographiques

Différents auteurs ont signalé la possibilité d'un développement des microfilaires chez la puce du chien (24, 26, 185, 189). Ctenocephalides felis et canis, Pulex irritans, Xenopsylla cheopis ont été reconnues capables de permettre le développement des larves de Dirofilaria immitis, depuis le premier stade larvaire jusqu'aux éléments infestants.

Cette possibilité, mise en doute par certains auteurs (104, 157), a été vérifiée par Stueben (E.B.) en 1954 (189) : les puces nourries sur un chien infesté, et quel que soit leur sexe, absorbent des microfilaires dans 98 % des cas.

L'évolution, différente de celle constatée sur les moustiques, commence dans la paroi de l'estomac, se poursuit dans l'hémocoele abdominal où elle atteint les stades 1 et 2. Le stade 3, qui débute dans cette même partie du corps de la puce se termine après migration, dans l'hémocoele céphalique. Les larves infestantes s'achapent des pièces buccales des puces lorsque celles-ci sont gorgées du sang de leur hôte et pénètrent par la plaie de piqûre de l'insecte.

b) Dissection de puces :

Nous avons voulu, au cours de dissections de puces prélevées sur des chiens reconnus infestés par Dirofilaria immitis, vérifier ou infirmer la présence de microfilaires chez ce parasite.

Cinq chiens ont été choisis après avoir été reconnus porteurs de microfilaires de Dirofilaria immitis. Le diagnostic différentiel entre celles-ci et d'autres microfilaires d'un helminthe évoluant chez la puce : Dipetalonema reconditum a été fait sur du sang frais observé en goutte épaisse et sur du sang formolé et centrifugé (Méthode de Knott) (110). Pour ce faire, nous nous sommes reportés au tableau III suivant (98) :

TABLEAU III

Dirofilaria immitis

Dipetalonema reconditum

Sang frais

Microfilaires souvent présentes
en quantité notoire.
Ondulent sur place.

Microfilaires toujours présentes
en petite quantité
Se déplacent dans le champ.

Sang hémolysé (Méthode de Knott)

Larves droites
Queue droite
Tête effilée

Larves incurvées en demi-lune
Queue en crochet
Tête émoussée

Les puces ont été capturées par application sur le pelage des chiens, d'une poudre à base d'héxachlorocyclohexane (APHTIRIA N.D.).

Ces chiens étaient peignés une heure plus tard à l'aide d'une étrille métallique. Les débris de poils, les puces et leurs oeufs étaient soigneusement recueillis et séparés.

La diagnose des parasite était effectuée à la loupe binoculaire. Les résultats sont consignés dans le tableau IV ci-dessous :

TABLEAU IV

	Nombre de puces	<u>Ctenocephalides canis</u>	<u>Pules irritans</u>
Chien S.28 (Berger)	60	60	0
" S.38 (Berger)	60	60	0
" S.42 (Bâtard)	60	58	2
" S.47 (Bâtard)	60	60	0
" S.26 (Teckel)	25	25	0

Les puces, après diagnose, étaient disséquées sous la loupe binoculaire à l'aide de deux pointes d'aiguilles à manche. L'abdomen était dilacéré et le contenu porté sur une goutte de sérum physiologique entre lame et lamelle et observé au grossissement 100.

c) Résultats et commentaires :

Nous avons pu isoler des éléments présents dans l'abdomen, à partir de sept individus, appartenant tous à l'espèce C. canis. Ces éléments se sont révélés être dans deux cas des microfilaires en tous points semblables à celles qui auraient

pu être isolées du sang des chiens parasités par les puces. Dans les cinq autres cas, il s'agissait de stades larvaires de taille courte et renflée du genre " saucisse " semblables aux larves isolées chez les moustiques que nous avons disséqués, et que nous aurons l'occasion de décrire.

Il semble donc que les puces soient capables de permettre un début de développement des larves de Dirofilaria immitis. Nous n'avons pas décelé de formes avancées, telles que le stade 3, néanmoins, les dissections n'ont porté que sur un échantillonnage réduit (265 insectes).

En ce qui concerne Dipetalonema reconditum, nous n'en avons pas effectué de recherche systématique. Néanmoins, nous n'avons jamais trouvé de microfilaires lors de nos examens hématologiques, et aucun ver adulte n'a été décelé par dissection du tissu périrénal des chiens lors de nos autopsies.

2°- Développement des microfilaires chez certains Anoploures

a) Données bibliographiques

C'est Sonsino (185) qui, en 1888, déclare avoir découvert des larves de Dirofilaria immitis chez un pou : Hematopinus piliferus. Depuis ce travail, aucun auteur ne semble avoir, à notre connaissance, porté quelque intérêt à ces Anoploures.

b) Aux Nouvelles-Hébrides

J. Rageau de l'O.R.S.T.O.M. (163) signale dans la famille des Hematopinidés la présence de Hematopinus suis, Hematopinus eurytarnus (Nitzsch, 1818) et Linognathus setosus (Hematopinus piliferus) (Olfers, 1816) dans l'archipel.

Hematopinus suis vit sur le porc sauvage, que l'on trouve en quantité en brousse et dans les plantations. Nous ne l'avons jamais trouvé chez le chien, mais il n'est pas exclu qu'il s'y fixe temporairement. Par contre, nous avons trouvé sur quelques chiens de brousse, des poux qui ont été reconnus appartenir à l'espèce Linognathus setosus.

Nous n'avons pas recherché, par dissection, la présence de larves de Dirofilaria immitis chez ces arthropodes. Il serait intéressant de le faire, de même que chez certains Ixodidés.

Toutefois, ces insectes hématophages n'ont qu'une importance très secondaire dans la transmission de la filariose cardio vasculaire où le moustique joue un rôle de premier plan.

3°- Développement des microfilaires chez les moustiques

a) Espèces recensées comme vecteurs :

Bancroft en 1901, et par la suite de nombreux auteurs (63), ont prouvé que les principaux vecteurs de la Dirofilariose à Dirofilaria immitis sont des Culicidés. Dans cette famille d'insectes, et d'après diverses recherches, les genres Aedes, Anopheles, Culex et Mansonia ont été particulièrement incriminés.

Parmi ces genres, les espèces suivantes ont été retenues : Aedes aegypti, algeriensis, geniculatus, punctor, scutellaris.

Anopheles farauti, hyrcanus, maculipennis, quadrimaculatus.

Culex pipiens (fatigans), annulirostris.

Mansonia xanthogaster (70, 172, 173, 174).

Il semble, d'après diverses observations (174, 64) que toutes ces espèces soient plus ou moins aptes à permettre le développement des larves de filaires, selon que l'on s'adresse à telle ou telle souche présente dans différents pays. Il en est ainsi pour Aedes aegypti.

D'autre part, certaines espèces de moustiques présentent une sensibilité marquée au développement larvaire dans leur organisme. Aedes albopictus, Aedes aegypti et Anopheles maculipennis sont tués lorsqu'ils absorbent un nombre élevé de microfilaires (109, 104, 42).

Enfin, certains culicidés sont capables d'organiser une réaction de défense contre les microfilaires envahissantes en produisant une capsule qui enkyste les larves aux premiers stades de développement.

E. Roubaud et collaborateurs ont mis en évidence ce processus sur une souche d'Aedes aegypti provenant de Cuba (174).

Toutes ces observations nous ont poussé, vu leur dissemblance, à nous intéresser aux moustiques présents aux Nouvelles-Hébrides et à rechercher lesquels d'entre eux étaient les plus capables de transmettre la Dirofilariose.

b) Espèces recensées aux Nouvelles-Hébrides :

Le paludisme, qui vient au premier rang des maladies parasitaires aux Nouvelles-Hébrides, a constitué longtemps un obstacle à l'établissement des Européens. Au cours de la seconde guerre mondiale, où l'archipel devint l'une des principales bases américaines lors des campagnes du Pacifique, un service antipaludique fut constitué (Malaria Control Unit) et les recherches des entomologistes américains permirent de faire, de 1943 à 1945, une première approche scientifique de la faune culicidienne. Jusqu'alors Buxton et Hopkins en 1927 (29) avaient été les seuls à s'intéresser à ces arthropodes, et surtout à l'espèce Anopheles farauti, décrite par Laveran en 1902 (124). Cet auteur s'est attaché le premier à l'étude des Culicidés des Nouvelles-Hébrides, et il faut attendre 1955 (Iyengar M.O.T.) (95) pour trouver un recensement des moustiques de la région du Pacifique Sud, les entomologistes s'étant préoccupés durant ce temps de l'écologie d'Anopheles farauti (47, 49, 87, 135).

- La première liste des Culicidés, établie en 1955, est l'oeuvre de M.O.T. Iyengar et c'est d'après une liste révisée et publiée en 1960 (97) que nous avons pu dresser le tableau V suivant, qui indique les espèces présentes aux Nouvelles-Hébrides, replacées dans leur taxonomie : voir liste ci-dessous.

- Cette liste, préparée d'après le système adopté par Stone, Knight et Starcke en 1959 (188) fait état de l'existence de six genres, groupant 23 espèces. Nous n'avons pu savoir si Urotaenia tibialis avait été recensé plus tard dans l'archipel.

- Les recherches plus récentes sont rares. En 1972, consécutivement à une épidémie de Dengue, l'Institut Pasteur a fait procéder à une enquête entomologique portant sur des gîtes proches des habitations. D'après le rapport établi par l'équipe de prospecteurs, les genres et espèces suivants ont été découverts (52) :

- Anopheles farauti trouvé en abondance dans le sud de l'Ile Espiritu Santo.
- Aedes aegypti, récolté dans l'Ile Vaté dans 5 % des gîtes.
- Aedes notoscriptus présent à Espiritu Santo
- Aedes scutellaris hebrideus, abondant à Espiritu Santo
- Culex pipiens fatigans
- Culex pacificus abondants à Espiritu Santo en milieu
- Tripteroïdes melanesiensis. urbain

TABLEAU VI

LISTE DES MOUSTIQUES RECENSES AUX NOUVELLES-HEBRIDES d'après M.O.T. IYENGAR

I - Sous-famille des Anophelinae

A - Genre Anopheles Meigen, 1818

- a) Sous-genre CELLIA Théobald, 1902
- MYZOMYIA Blanchard, 1902

- 1 - A. (C) farauti (Laveran), 1902

II - Sous-famille des Culicinae

. Tribu des Sabethini

A - Genre Tripteroïdes Giles, 1904

- a) Sous-genre POLYLEPIDOMYIA Theobald, 1905

- 2 - T. (P.) coheni (Belkin), 1950 (présence discutée)
- 3 - T. (P.) folicola (Belkin), 1955
- 4 - T. (P.) melanesiensis (Belkin), 1955

. Tribu des Culicini

A - Genre Mansonia Blanchard, 1901

- a) Sous-genre COQUILLETTIDIA Dyar, 1905

- 5 - M. (C.) crassipes (Van der Wulp), 1881
- 6 - M. (C.) xanthogaster (Edwards), 1924

B - Genre Uranotaenia

7 - U. tibialis (Taylor), 1919

N.B.- Belkin (1953) pense que l'espèce présente aux Nouvelles-Hébrides est une nouvelle espèce et non pas U. tibialis.

C - Genre Aedes Meigen, 1818

a) Sous-genre OCHLEROTATUS Lynch Arribalzaga, 1891

8 - A. (O.) vigilax (Skuse), 1889

b) Sous-genre GEOSKUSEA Edwards, 1929

9 - A. (G.) daggyi (Stone et Bohart), 1944

c) Sous-genre STEGOMYIA Theobald, 1901

10 - A. (S.) aegypti (Linnaeus), 1762

11 - A. (S.) pernotatus (Farnet et Bohart), 1944

12 - A. (S.) scutellaris (Walker), 1859

13 - A. (S.) edwardsi tulagiensis (Edwards), 1926

d) Sous-genre AEDIMORPHUS Theobald, 1903

14 - A. (A.) vexans nocturnus (Theobald), 1903

e) Sous-genre AEDES meigen, 1818

15 - A. (A.) lineatus (Taylor), 1914

D - Genre Armigeres Theobald, 1901

a) Sous-genre ARMIGERES Theobald, 1901

16 - A. (A.) breinli (Taylor), 1914

E - Genre Culex Linnaeus, 1758

a) Sous-genre MOCHTHOGENES Edwards, 1930

17 - C. (M.) femineus (Edwards), 1926

b) Sous-genre LOPHOCERAOMYIA Theobald, 1905

18 - C. (L.) fraudatrix (Theobald), 1905

19 - C. (L.) fraudatrix solomonis (Edwards), 1929

c) Sous-genre CULEX Linnaeus, 1758

20 - C. (C.) annulirostris (Skuss), 1889

21 - C. (C.) pacificus (Edwards), 1916

22 - C. (C.) pipiens fatigans (Wiedemann), 1828

23 - C. (C.) sitiens (Wiedemann), 1828

24 - C. (C.) starckeae (Stone et Knight), 1958

Un tiers à peine des espèces décrites par M.O.T. Iyengar a été recensé. Ce fait peut s'expliquer, et les auteurs le notent, par l'abondance et la violence des pluies qui entravèrent la récolte des moustiques et lavèrent de nombreux gîtes naturels.

- Nos recherches personnelles ont été effectuées uniquement dans l'île Espiritu Santo, et plus spécialement dans le centre urbain de Luganville et ses abords. Nous avons d'abord récolté des moustiques en plusieurs endroits de la ville, dans des pièces où les insectes pénétraient de jour, comme de nuit, mais éprouvaient quelque difficulté à ressortir. Des toilettes désaffectées de l'hôpital français nous ont permis de piéger le plus grand nombre d'individus. Un véhicule dont les vitres restaient entrouvertes la nuit, permettait également une petite capture en différents lieux de l'agglomération.

Les moustiques, tués par aérosol insecticide, étaient amassés délicatement et placés dans un flacon étiqueté. Ils étaient examinés et leur genre et espèce déterminés presque immédiatement à la loupe binoculaire. Cette diagnose qui pose certains problèmes au profane fut réalisée grâce à une clé fournie par Perry (W.J.) (155) et aux multiples conseils et à l'aide du Docteur R. Ratard (Médecine rurale de Port-Vila) et de l'O.R.S.T.O.M. de Nouméa à qui nous avons envoyé des cas douteux, et qui ont eu l'amabilité de les examiner et de nous renseigner.

Nous avons effectué d'abord trois séries de prélèvements dont les résultats sont consignés dans les tableaux VII, VIII, IX, suivants :

TABLEAU VII

Première série de prélèvements (sans appât animal)

Hôpital français : septembre 1974 (Luganville Nord)

N° série	Total	<u>Culex</u> <u>pipiens fatigans</u>	<u>Culex</u> <u>pacificus</u>	<u>Anopheles</u> <u>farauti</u>	Indéterminés	<u>Tripteroïdes</u> <u>caledonica</u>
1	67	56	8	1	1	1
2	54	44	9	0	1	0
3	33	20	9	0	2	2
4	25	23	1	0	1	0
5	29	19	5	0	2	3
	208	162	32	1	7	6

TABLEAU VIII

Deuxième série de prélèvements

Service de l'Agriculture : septembre-octobre 1974 (Port de Luganville)

N° Série	Total	<u>Culex</u> <u>Pip. Fat.</u>	<u>Culex</u> <u>Pacif.</u>	<u>Tripteroïdes</u> <u>caledonica</u>	<u>Aedes</u> <u>vigilax</u>	Indéterminés
1	12	6	2	1	3	0
2	23	11	5	0	4	3
3	7	6	0	1	0	0
4	21	11	6	0	4	0
5	9	8	1	0	0	0
	72	42	14	2	11	3

TABLEAU IX

Troisième série de prélèvements

Abattoir de plantation D. : novembre 1974 (Luganville Sud)

N° Série	Total	<u>Culex</u> <u>Fat.</u>	<u>Culex</u> <u>Pacif.</u>	<u>Aedes</u> <u>Vigil.</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>	<u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>	<u>Mansonia</u> <u>xanthogaster</u>	Indéter.
1	14	6	0	3	2	1	2	0
2	9	2	0	2	3	1	1	0
3	17	10	0	2	1	3	0	1
4	16	7	0	5	2	1	1	0
	56	25	0	12	8	6	4	1

Commentaires. - La première série de prélèvements, effectuée sur un plateau dominant la ville, comporte presque exclusivement des moustiques de l'espèce Culex pipiens (fatigans) et Culex pacificus. A noter la présence d'une Anophèle et de quelques Tripteroïdes, que l'on retrouvera d'ailleurs dans la deuxième série. Quelques moustiques n'ont pu être déterminés parce qu'ils présentaient des souillures ou des mutilations empêchant leur diagnose.

La deuxième série se situe sur le front de mer, et comporte aussi Culex pipiens et Culex pacificus, avec quelques Tripteroïdes, mais également Aedes vigilax, que l'on rencontre dans la proportion moyenne de 12 %. La présence de ce moustique n'est pas étonnante puisqu'il fréquente habituellement les régions côtières.

Nous le retrouvons d'ailleurs dans la proportion moyenne de 13,7 % dans la série numéro 3 qui se situe à proximité immédiate du front de mer. Dans ces prélèvements, nous avons recensé Culex annulirostris (16,5 %), Aedes scutellaris (10,5 %) et Mansonia xanthogaster (9,5 %).

- Aedes scutellaris a été signalé à Santo par Buxton en 1927 (29). C'est une espèce très agressive pour l'homme. On trouve ses larves dans les trous d'arbre, les coques de noix de coco, les bambous creux et les aisselles des feuilles de taro.

- Mansonia xanthogaster = Taeniorhynchus (Coquillettidia) xanthogaster signalée à Santo par Perry en 1946 (155) est aisément identifiable par sa coloration jaune-orangée du thorax et de l'abdomen, la faible pilosité de ses téguments et les reflets violacés-pourpres des pattes. Les femelles pénètrent dans les locaux d'habitation en petit nombre et elles piquent, la nuit, les occupants. Aux Nouvelles-Hébrides, on trouve larves et nymphes sur les racines de Pandanus nain, nombreuses à proximité du lieu de prélèvement.

- Quant à Culex annulirostris, nous n'avons trouvé que peu de renseignements sur sa biologie.

Toutes les espèces récoltées ont la réputation d'être surtout anthropophiles à l'exception de Culex pacificus qui, en principe, ne pique pas l'homme. Le second groupe de prélèvements a donc été fait en employant un appât animal.

Le chien a d'abord été choisi, et l'animal enfermé dans une buanderie où une forte densité de moustiques avait été remarquée. La pièce était percée de deux ouvertures garnies de volets à axe horizontal légèrement entrouverts en bas. Le matin, les volets étaient fermés de l'extérieur et la récolte effectuée après libération de l'animal. Nous avons pu, par ce moyen, attirer les espèces suivantes (Tableau X).

TABLEAU X

Quatrième série de prélèvements

Buanderie - Bureau de Poste (à 300 m du Port) décembre 1974

N°	Total	<u>Culex</u> <u>p.fatig.</u>	<u>Culex</u> <u>pacif.</u>	<u>Culex</u> <u>annul.</u>	<u>A.aegypti</u>	<u>A.scutel.</u>	<u>Culex</u> <u>sitiens</u>	<u>A.vigilax</u>	<u>A.lineatus</u>
1	26	11	2	7	2	3	0	0	1
2	31	10	4	7	3	5	1	1	0
3	14	9	0	3	0	1	0	0	1
4	24	12	5	4	1	1	0	1	0
5	19	11	2	1	2	3	0	0	0
	114	53	13	22	8	13	1	2	2

Lors de cette série de prélèvements apparaissent des espèces nouvelles qui sont Culex annulirostris, Culex sitiens, Aedes aegypti et Aedes lineatus.

C'est Culex annulirostris qui vient en tête (19,2 %) suivie de Culex pacificus et Aedes scutellaris (11,4 %) puis l'on trouve Aedes aegypti (7 %).

Il est à noter que Culex pipiens dont la présence était habituellement très supérieure à 50 % ne se trouve que dans un peu plus de 46 % des cas. Le lieu de récolte, pourtant situé en zone urbaine, semble peu attirer cette espèce, de même que Culex pacificus.

Par contre, Culex annulirostris, qui ne se trouvait pas dans la deuxième série de prélèvements (à 300 m de là) a été capturé en quantité notable, ce qui s'expliquerait par le caractère zoophile de ce moustique.

Le chien, s'avérant être un animal encombrant, nous l'avons par la suite remplacé par un chat. L'animal était enfermé dans une cage métallique sur laquelle était ajustée une moustiquaire.

Un support réalisé en bambou maintenait une seconde moustiquaire séparée de la première par un espace de 15 cm, et dont le bord inférieur se trouvait à 5 cm environ du plancher de la cage. De ce fait, les moustiques pénétraient facilement mais éprouvaient des difficultés à ressortir. La cage, déposée sur un plan à 1 m 50 du sol le soir, était visitée le lendemain matin.

La moustiquaire externe était alors plaquée à l'aide d'un cordon. Le chat était libéré par le plancher de la cage. Cette dernière, avec le dispositif d'emprisonnement des insectes, était placée dans un carton fermé. Un orifice permettait de pulvériser l'insecticide. Puis les moustiques étaient récoltés.

Nous avons obtenu avec ce système les résultats suivants : Tableaux XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII.

TABLEAU XI

1 - Buanderie B. de Poste (id. série 4) janvier 1974

Total	<u>Culex</u> <u>pipiens fatigans</u>	<u>Culex</u> <u>pacificus</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>	<u>Aedes</u> <u>aegypti</u>	<u>Aedes</u> <u>vigilax</u>	<u>Aedes</u> <u>lineatus</u>	<u>Aedes</u> <u>vexans</u>
19	9	2	4	1	1	1	1

TABLEAU XII

2 - Hôpital français (id. 1ère série) janvier 1974

Total	<u>Culex</u> <u>pipiens fatigans</u>	<u>Culex</u> <u>pacificus</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>	<u>Tripteroïdes</u> <u>caledonica</u>	<u>Aedes</u> <u>lineatus</u>
17	11	2	2	1	1

TABLEAU XIII

3 - Abattoir D. (id. série 3)

Total	<u>Culex</u> <u>pipiens fatigans</u>	<u>Aedes</u> <u>vigilax</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>	<u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>
29	10	4	8	7
24	11	2	6	5
17	7	1	5	4
27	11	5	8	3
97	39	12	27	19

TABLEAU XIV

4 - Chemin de Brousse - Plantation S. Nord de l'agglomération urbaine
Février 1974

Total	<u>Anopheles</u> <u>farauti</u>	<u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>	<u>Aedes</u> <u>aegypti</u>	<u>Aedes</u> <u>lineatus</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>
14	2	7	2	0	3
23	8	9	2	1	3
16	5	5	0	0	6
53	15	21	4	1	12

TABLEAU XV

5 - Ecole publique (front de mer) - février 1974

Total	<u>Anopheles</u> <u>farauti</u>	<u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>	<u>Aedes</u> <u>aegypti</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>	<u>Aedes</u> <u>vexans</u>	<u>Culex</u> <u>pipiens fatigans</u>
21	1	7	7	3	1	2
7	0	6	1	0	0	0
28	1	13	8	3	1	2

TABLEAU XVI

6 - Bord de Fossé - Plantation N.S. février 1974

Total	<u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>	<u>Aedes</u> <u>aegypti</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>	<u>Aedes</u> <u>daggyi.</u>	<u>Culex</u> <u>pipiens fatigans</u>
34	11	10	4	5	4
26	4	12	1	3	6
21	7	8	3	2	1
81	22	30	8	10	11

TABLEAU XVII

7 - Plantation L. Santo Sud - février-mars 1974

Total	<u>Anopheles</u> <u>farauti</u>	<u>Culex</u> <u>annulirostris</u>	<u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>	<u>Aedes</u> <u>aegypti</u>
12	2	5	4	1
19	2	8	6	3
31	4	13	10	4

Commentaires.- Les résultats 1, 2, 3 de la 5ème série de prélèvements sont intéressants à comparer à ceux des 1ère, 3ème et 4ème séries, car ils ont été faits aux mêmes endroits.

- A l'hôpital français, Culex pipiens est bien représenté, avec ou sans appât animal, et le pourcentage de Culex pacificus et de Tripteroïdes caledonica reste semblable. Culex annulirostris apparaît, mais la récolte ayant lieu 4 mois après la première, il est possible qu'il y ait eu une plus forte mue imaginale de larves à cette époque.

- Dans la buanderie, on retrouve en moyenne, un mois plus tard, et en ayant changé l'espèce de l'appât, les mêmes résultats.

- A l'abattoir D., Culex annulirostris et A. scutellaris ont une densité supérieure alors que C. pacificus est toujours absent.

On remarque aussi l'absence de Mansonia xanthogaster, alors que l'espèce a été capturée à proximité immédiate de la cage, le même jour lors du premier prélèvement.

Les résultats 4, 5, 6, 7, ont été réalisés pour la plupart, en dehors du centre urbain de Luganville, à l'exception du N° 5 (Ecole publique). On remarque lors de toutes ces récoltes, la présence d'Anopheles farauti, et du trio : Aedes scutellaris, Aedes aegypti et Culex annulirostris. Ces trois espèces semblent donc particulièrement zoophiles.

L'interprétation de tous ces résultats, dont quelques uns ont une valeur significative discutable (malgré la difficulté des captures et une diagnose fastidieuse) est malaisée. Nous en avons néanmoins tiré trois conclusions.

Culex pipiens fatigans et Culex pacificus sont des moustiques vivant surtout en milieu urbain, de même que Tripteroïdes caledonica, dont la densité est faible, et limitée dans l'espace.

Anopheles farauti semble peu représentée dans l'agglomération de Luganville, et se trouve plus volontiers en brousse à l'extérieur.

Aedes vigilax semble localisé au front de mer.

Culex annulirostris paraît largement répandu et, avec Aedes aegypti et Aedes scutellaris, nettement zoophile.

Mansonia xanthogaster ne semble pas de tout zoophile, bien que l'appât animal ait été laissé plusieurs fois pour tenter de capturer ce moustique.

Cette observation est à rapprocher d'une conclusion identique, tirée du Bulletin de la Société de Pathologie exotique (27 bis).

A chaque récolte de moustique, a succédé leur dissection, en vue de découvrir des stades de développement des larves de Dirofilaria immitis.

c) Recherche des stades de développement dans les tubes de Malpighi.

- Technique de dissection :

Les moustiques sont disséqués sous la loupe binoculaire, à l'aide de deux aiguilles à pointe fine. L'insecte est placé sur le dos. Une des aiguilles appuie fortement sur le dernier segment de l'abdomen, tandis que l'autre, par pression modérée étire l'abdomen.

Dès que celui-ci cède au niveau des derniers anneaux, une aiguille maintient le moustique au niveau du thorax, tandis que l'autre glisse sur l'abdomen pour en chasser le contenu, à la manière d'une pâte contenue dans un tube.

Le contenu abdominal, récupéré sur une des aiguilles est étalé sur une lame, dans du sérum physiologique. Avec un peu d'expérience, on localise facilement les tubes de Malpighi, de couleur foncée par rapport au tractus digestif et on peut s'assurer à l'oeil nu de leur présence, avant de passer à l'observation microscopique.

L'étalement dans le sérum physiologique doit se faire délicatement, pour ne pas endommager les organes d'excrétion de l'insecte, bien que ces derniers soient relativement résistants.

Nous avons procédé à la dissection de dix moustiques à la fois et à l'observation des dix préparations à la suite l'une de l'autre, et ce, afin de réduire les manipulations et la perte de temps.

Lors des récoltes abondantes, comprenant de nombreux représentants de la même espèce (cas de Culex pipiens), nous en avons disséqué seulement un échantillon, en répandant le contenu du bocal sur la table et en prenant le nombre d'insectes désirés, au hasard. Le nombre d'examen effectués, dans chaque série récoltée, est exposé ci-dessous avec les résultats des observations.

Durant la dissection des moustiques, nous nous sommes intéressé uniquement au contenu des tubes de Malpighi, et par le fait même, seulement aux premiers stades de développement des larves de Dirofilaria immitis. En effet, il nous importait seulement de savoir quelle (s) espèce (s) de Culicidé était capable de servir d'hôte intermédiaire, en considérant que les larves des premiers stades continuaient normalement leur évolution.

De plus, l'observation des tubes de Malpighi seuls, permettait d'éliminer la présence possible des stades de développement de certaines larves d'autres filaires (Wuchereria malayi et Wuchereria bancrofti) évoluant dès leur début dans les muscles thoraciques de l'insecte vecteur.

- Coloration et montage :

Pour bien étudier les larves découvertes dans les organes excréteurs du moustique, il est nécessaire de les colorer et d'en faire le montage sur lame. Nous nous sommes inspiré de techniques décrites par divers auteurs.

M.O.T. Iyengar (96) dilacère délicatement les tubes de Malpighi et en extirpe les larves. Celles-ci baignant dans du sérum salé isotonique, sont laissées à sécher. La préparation sèche est alors fixée à l'alcool absolu, séchée à nouveau et colorée au Giemsa pendant 20 mn. (1 goutte dans un cc. d'eau distillée).

Le même auteur recommande également la technique suivante :

Après dilacération des tubes de Malpighi, les débris sont rejetés et on essaie de ne garder que les larves de la lame. On élimine également tout excès de sérum physiologique et on couvre la préparation d'une lamelle après y avoir déposé une goutte du mélange suivant :

Azur II	0,04 g
Chlorure de sodium	0,8 g
Formol	4 cc.
Eau distillée	96 cc.

En quelques minutes les larves sont immobilisées et quelques structures internes se colorent.

Plus récemment, M.A. Menon (136) rapporte deux méthodes de montage semi-permanent.

- Les moustiques tués sont plongés dans des solutions alcooliques de dilution croissante (débutant au taux de 80 % d'alcool éthylique pour finir dans l'eau distillée). Ils sont ensuite colorés par l'acide hémalum de Mayer pendant trois jours, puis différenciés à l'eau distillée trois autres jours pour être finalement conservés dans le glycérol pur. Lors de la dissection, les filaires colorées sont facilement repérées et, s'il y a lieu, montées dans le glycérol.

- Une deuxième méthode consiste à disséquer les moustiques fraîchement tués dans du sérum physiologique et à fixer les larves par addition d'une goutte du mélange suivant :

Alcool à 70°	90 %)
Formol commercial	7 %) (Solution B.F.)
Acide acétique glacial	3 %)

On laisse agir ce fixateur deux à trois minutes, puis on monte les larves dans la solution suivante :

Formol commercial	20 %
Glycérol	5 %
Eau distillée	85 %
Bleu de méthylène à 0,003 o/oo	

Les larves montées et légèrement colorées, sont couvertes d'une lamelle et scellées avec un lut à prise rapide.

Ces deux méthodes sont des procédés " humides " et il est nécessaire de disposer de pâtes à scellement.

Wharton (206) a proposé une méthode simple, à sec, dont voici le processus :

Le moustique est disséqué et le contenu étalé dans une large goutte de sérum physiologique placé en bout de lame.

Dès que des larves sont découvertes, 3 ou 4 gouttes de sang sont placées au centre de la lame (elles sont obtenues par piqure d'un doigt).

Les larves sont ramassées et transportées dans ce sang que l'on étale comme pour confectionner une goutte épaisse.

On essuie les restes de moustique et on laisse sécher la préparation à la température de la pièce.

On traite alors le prélèvement comme suit :

- 1 - déshémoglobinisation dans du sérum isotonique
- 2 - Immersion dans l'eau distillée (2 mn.)
- 3 - Fixation dans la solution B.F. indiquée ci-dessus (10 mn.)
- 4 - Double lavage à l'eau distillée (2 x 5 mn.)
- 5 - Coloration au Giemsa à 1 % (1 goutte de Giemsa + 5 gouttes de phosphate tamponné à pH 7,2) (30 mn.)
- 6 - Différenciation dans du sulfate de magnésium à 1 pour mille.
- 7 - Lavage et séchage au papier Joseph.

La préparation sèche est examinée sans lamelle, comme un frottis, mais l'auteur recommande vivement de la recouvrir d'un film huileux, même pour les objectifs " à sec ", de façon à éclaircir les larves et à faire ressortir les structures de détail.

Il est possible après fixation (temps N° 3), d'utiliser tout colorant convenable, et notamment les hématoxylines.

A l'époque où nous avons pratiqué les dissections, le manque d'information, de moyens, et quelquefois de temps, nous a empêché de réaliser ces montages " à sec ". Nous avons utilisé la technique suivante :

Les larves, découvertes à l'état frais dans les tubes de Malpighi, étaient transportées sur une large goutte de Giemsa en solution (une goutte de colorant par centimètre cube d'eau distillée) et laissées 15 mn. dans ce milieu. Pour éviter l'assèchement, on déposait les larves au milieu du liquide et on ajoutait au besoin du Giemsa (dilué). Après coloration, les larves étaient " lavées " en les transportant dans plusieurs gouttes d'eau distillée, puis placées dans une goutte de sérum salé isotonique, que l'on recouvrait d'une lamelle.

En fait, il nous importait plus de reconnaître les vecteurs responsables, que d'étudier les caractères des larves, que divers auteurs ont déjà décrits avec précision.

- Résultats :

Nous exposerons les résultats de nos recherches en les rapprochant des tableaux dressés auparavant à propos de la récolte des Culicidés (voir tableau ci-après)

Commentaires : Le tableau XVIII ci-après fait apparaître quatre espèces susceptibles de servir d'hôte intermédiaire aux larves de *Dirofilaria immitis* aux Nouvelles-Hébrides.

- Culex pipiens
- Culex annulirostris
- Aedes scutellaris
- Aedes aegypti.

Culex pipiens est un bon vecteur de la filariose cardio vasculaire en France, dans le Roussillon. Par contre, à Tahiti, il a la réputation de ne transporter que rarement des larves infestantes (163). Aux Nouvelles-Hébrides, par dissection de 229 sujets, nous avons trouvé sept porteurs, soit un taux d'infestation de 3 %. Ce résultat, limité dans le temps et l'espace n'est pas significatif.

Culex annulirostris, anthropophile et zoophile a été trouvé très souvent porteur de larves, à Tahiti, et une fois à Nouméa. Aux Nouvelles-Hébrides, les moustiques infestés provenaient de quatre endroits différents et éloignés, de la zone urbaine ou de la brousse. Le taux d'infestation est de 7,6 %. Il est relativement élevé et ce culicidé est peut-être un des meilleurs agents de transmission de la *Dirofilariose*.

Aedes scutellaris, vecteur de la filariose de Bancroft et peut-être de la Dengue aux Nouvelles-Hébrides, n'avait pas, d'après les ouvrages que nous avons consultés, la réputation de servir d'hôte intermédiaire aux larves dirofilariennes. Pourtant on relève un taux d'infestation de 8,2 % chez ce moustique, trouvé porteur de larves dans six localisations différentes. Il serait donc également un bon vecteur de *Dirofilaria immitis*.

Enfin Aedes aegypti, avec un taux d'infestation de 7,2 % semble capable lui aussi, de servir d'hôte aux larves. Le nombre de sujets disséqués étant faible (55), il nous a été impossible de dire si ce moustique présentait une quelconque sensibilité à l'invasion larvaire. Néanmoins, nous avons trouvé des sujets porteurs de plus de 20 larves et n'avons observé lors des dissections aucune forme d'enkystement.

A ce propos, il est utile de noter que le nombre de larves découvertes dans chaque individu n'a jamais été inférieur à 12 (la moyenne se situant aux alentours de 18) et que des auteurs américains (150) ont affirmé qu'il fallait moins de 10 larves infestantes par moustique pour être sûr que leur développement aille jusqu'à son terme. Nous ignorons s'il faut en conclure que tous les culicidés reconnus porteurs de larves lors de nos dissections, étaient destinés à en périr.

Remarque. - Quelquefois, lors des examens microscopiques, il arrive que des produits de souillure ou des artefacts simulent la présence de larves. M.O.T. Iyengar (96) signale trois possibilités d'erreur :

- Des larves d'une nématode du genre Aphelencoïdes peuvent se trouver dans l'eau distillée des laboratoires. Ces larves, particulièrement résistantes, peuvent survivre à des milieux salés hypertoniques et à plus forte raison dans le sérum physiologique servant de milieu de dissection.

Aphelenchoïdes parietinus est très commun dans le sol, l'eau et les produits de flétrissement des plantes.

Le stade larvaire de début mesure 300 microns x 18 microns et peut être confondu avec le premier stade larvaire filarien (300 microns x 10 microns). La diagnose se fait par l'examen de l'oesophage qui possède deux bulbes, le postérieur étant arrondi et caractéristique d'Aphelenchoïdes.

Le stade immature de certains vers de la famille des Mermithidés peut parasiter les moustiques adultes, mais cette larve se trouve rarement chez les culicidés, et ses dimensions (8 à 17 mm. de longueur) n'autorisent aucune confusion possible avec les stades évolutifs des microfilaires.

Enfin, des spores de champignons pourraient simuler la présence de microfilaires, en se déposant à partir de l'atmosphère sur les lames examinées. Elles sont caractérisées par leur petite taille (100 microns x 8 microns) et leur densité.

TABLEAU XVIII

Espèces disséquées	Hôpital					Total
	français 1° série	Agriculture 2° série	Abattoir 3° série	D. Buanderie 4° série	Divers 5° série	
<u>C. pipiens</u>	70	42	25	30	62	229
<u>C. pacificus</u>	32	14		13	4	63
<u>C. annulirostris</u>			8	22	62	92
<u>C. sitiens</u>				1		1
<u>A. vigilax</u>		11	12	2	13	38
<u>A. scutellaris</u>			6	13	78	97
<u>A. aegypti</u>				8	47	55
<u>A. lineatus</u>				2	2	4
<u>A. vexans</u>					2	2
<u>A. daggyi</u>					10	10
<u>An. farauti</u>	1				20	21
<u>M. xanthogaster</u>			4			4
<u>T. caledonica</u>	6	2			1	9
TOTAL	109 (A)	69 (B)	55 (C)	91 (D)	301 (E)	625

Résultats	Aucune larve	Aucune larve	3 porteurs :	6 porteurs :	17 porteurs :
			2 <u>Culex</u> <u>pipiens</u>	3 <u>Culex</u> <u>pipiens</u>	2 <u>Culex</u> <u>pipiens</u>
			1 <u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>	2 <u>Culex</u> <u>annuliro-</u> <u>stris</u>	5 <u>Culex</u> <u>annuliro-</u> <u>stris</u>
				1 <u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>	6 <u>Aedes</u> <u>scutellaris</u>
					4 <u>Aedes</u> <u>aegypti</u>

Soit au total 26 porteurs dont :

- 7 Culex pipiens
- 7 Culex annulirostris
- 8 Aedes scutellaris
- 4 Aedes aegypti

B - TRANSMISSION DIRECTE PAR VOIE TRANSPLACENTAIRE

1°- Données bibliographiques

Hormis la transmission indirecte de la filariose cardio-vasculaire, il existerait une transmission " directe " s'effectuant chez la chienne, par voie transplacentaire (86, 132).

Il faut à ce sujet, distinguer deux processus :

- Si une chienne est piquée par un moustique vecteur durant la première partie de la gestation, il est possible que les larves inoculées, en pénétrant à travers le placenta, infestent les chiots. Aucune démonstration probante n'a été apportée, mais l'expérience fournie par d'autres nématodes, et notamment des Ascaridés, suggère une telle possibilité.

Dans ce cas, il y a bien transmission " directe " d'une femelle parasitée, à ses foetus, et ces derniers, après le temps d'évolution requis, seront atteints de filariose cardio-vasculaire.

- Le second processus consiste en le passage des microfilaires de la mère dans le sang des chiots, et a fait l'objet de **nombreuses** observations. L'une d'entre elles (98) a porté sur une chienne ayant 22 vers femelles et 15 vers mâles dans le coeur droit, et présentant une microfilariémie importante (40.000 larves par cc. de sang). Cet animal a donné naissance à 5 chiots dont le sang renfermait 5 à 30 microfilaires par centimètre cube de sang. Nous voyons que dans ce cas une petite proportion des parasites a forcé la barrière placentaire (0,07 % max.), et que les chiots ne souffriront en rien de cette infestation. Nous avons relevé de telles observations à partir d'examens de sang effectués sur de jeunes chiots, aux Nouvelles-Hébrides.

2°- Observations personnelles

La constatation d'une transmission ante-partum de microfilaires a été faite sur 10 chiots, issus de trois portées différentes.

Observation 1.- Portée de trois chiots âgés de 15 jours issus de mère croisée Boxer, 6 ans (chien S19 et S30 du tableau d'observations).

A 7 h.00 le matin, la mère a une concentration supérieure à 16.000 microfilaires par centimètre cube de sang. A la même heure, on prélève 1 centimètre cube de sang à la jugulaire des trois chiots et on concentre les microfilaires par la méthode de Knott, qui sera exposée dans le chapitre suivant (110, 54). 24 heures après, on recueille à la pipette quelques gouttes dans le fond des tubes, et on examine une goutte à la fois, étalée sur une lame.

On relève chez le premier chiot en moyenne 7 microfilaires par goutte de liquide.

Chez le deuxième chiot en moyenne 4 microfilaires par goutte de liquide

Chez le troisième chiot, les microfilaires sont absentes.

Observation 2.- Portée de 4 chiots âgés de 10 jours, issus de mère genre Berger allemand, 4 ans (S42).

A 14 h.00, le sang de la mère contient environ 5.800 microfilaires par centimètre cube. A la même heure, 1 centimètre cube de sang prélevé sur chaque chiot et traité par la méthode de Knott donne 18 h.00 après les résultats suivants :

1er chiot	5 microfilaires/goutte de liquide
2ème chiot	3 microfilaires/goutte de liquide
3ème chiot	3 microfilaires/goutte de liquide
4ème chiot	4 microfilaires/goutte de liquide

Observation 3.- Portée de 3 chiots âgés de 17 jours, issus de chienne bâtarde de 4 ans et demi (S64).

A 16 h.00 la mère a environ 13.000 microfilaires par centimètre cube de sang. Un prélèvement simultané effectué à la jugulaire des chiots et traité comme précédemment ne permet pas la mise en évidence de larves sauf pour l'un des sujets qui produit 2 microfilaires par goutte de liquide.

Le passage de microfilaires d'une mère à ses foetus ne fait donc aucun doute, et il est regrettable que nous n'ayions pu soustraire ces chiots à la piqure de moustiques infestants, afin de savoir si des larves " mûres " avaient passé elles aussi la barrière placentaire, et étaient susceptibles de se développer pour donner des filaires adultes.

Quoi qu'il en soit, et dans un cas comme dans l'autre, le terme de transmission " directe " est impropre, et ne doit pas faire perdre de vue que le passage des larves par un hôte intermédiaire comme le moustique est nécessaire.

CHAPITRE III. RECEPTIVITE : LES ESPECES SENSIBLES

1°- Le chien

C'est l'hôte de prédilection pour *Dirofilaria immitis* et il est intéressant de résumer brièvement les facteurs de réceptivité de cet animal, à l'infestation filarienne.

a) Facteurs intrinsèques :

- L'âge ne joue aucun rôle et des chiens piqués par des moustiques véhiculant des larves infestantes permettent à celles-ci de se développer dans le même temps, indépendamment de leur âge. Il est un fait intéressant à noter, c'est que les moustiques semblent piquer préférentiellement les chiens adultes, et il nous a été donné à plusieurs reprises aux Nouvelles-Hébrides, de constater que des chiennes, couchées à proximité de leur progéniture, étaient facilement importunées par des Culicidés, alors que les chiots ne semblaient pas intéresser ces derniers.

- Le sexe n'a aucune influence et lors des dépistages systématiques que nous avons entrepris (voir tableau général des observations), les mâles étaient aussi largement parasités que les femelles. Voici, pour preuve, le résultat des observations suivantes :

Si nous prenons comme exemple les sujets que nous avons examinés, et qui n'avaient jamais été traités, nous obtenons un total de 76 chiens, dont 39 femelles et 37 mâles.

La moyenne de densité microfilarienne des femelles est de 330 par goutte de sang.

La moyenne de densité microfilarienne des mâles est de 395 par goutte de sang.

La différence, compte tenu de l'imprécision relative du dénombrement larvaire, n'est pas significative.

- La race, et ipso-facto, la longueur du pelage, ne semble pas non plus être des facteurs de réceptivité. En effet, on peut penser à priori, que les chiens à poil ras sont davantage soumis aux piqûres de moustiques, mais ces insectes piquent facilement autour du museau et des yeux, et surtout sur le ventre, puisque les chiens, soumis à un climat chaud, ne se pelotonnent pas pour dormir. Il est aisé de le remarquer par de simples observations, uniquement en surveillant l'activité des Culicidés autour d'un chien au repos.

Parmi les 76 chiens témoins, 26 avaient le poil long,
20 avaient le poil mi-long
30 avaient le poil court.

Les premiers présentaient une microfilariémie moyenne égale à 347 microfilaires/goutte de sang,

Les seconds présentaient une microfilariémie moyenne égale à 400 microfilaires/goutte de sang

Les derniers présentaient une microfilariémie moyenne égale à 342 microfilaires/goutte de sang.

Ces résultats démontrent que les races à longue fourrure sont aussi sensibles que celles à pelage court.

b) Facteurs extrinsèques :

Parmi les facteurs extrinsèques, le mode de vie est celui qui devrait déterminer une possibilité d'infestation plus ou moins importante selon que le chien vit totalement à l'extérieur, ou se trouve, au moins durant la nuit, protégé par les moustiquaires, à l'intérieur des habitations. Pour vérifier ce fait, nous avons choisi une nouvelle fois les 76 chiens témoins. Parmi tous ces animaux, 26 passaient la nuit et quelquefois une partie de la journée à l'abri dans les habitations.

40 étaient livrés à eux-mêmes et dormaient à l'extérieur.

Les premiers présentaient une microfilariémie moyenne de 235 larves/goutte de sang.

Les seconds avaient un taux moyen de microfilaires égal à 460 par goutte de sang.

Il apparaît donc; et ce résultat est tout à fait logique, que l'infestation filarienne est beaucoup moins grande lorsque les chiens passent la nuit et quelques heures du jour à l'abri des moustiques.

2°- Le Chat

a) Données bibliographiques :

Si l'on s'en réfère aux données bibliographiques, le chat paraît capable de permettre le développement de Dirofilaria immitis. Cette possibilité a été signalée par Chen en 1934 (39), Mann, P.H. et Fratta I. ayant réussi à implanter des vers adultes chez ce félin, constatent la survie des parasites, la ponte des femelles et l'apparition de microfilaires dans les vaisseaux périphériques. L'existence du parasite chez le chat avait d'ailleurs été signalée depuis longtemps, mais par de rares auteurs (131). On explique mal la moins bonne réceptivité de cet animal. Les expériences de Mann et Fratta font rejeter l'idée d'une immunité spécifique, et les théories faisant intervenir l'absence de pouvoir attractif de l'hôte intermédiaire, ou certaines particularités de la peau du chat ne sont pas probantes.

b) Résultats d'autopsie :

Au cours de notre séjour aux Nouvelles-Hébrides, nous avons voulu vérifier la résistance du chat à l'infestation dirofilarienne. Les consultations nous apportant de nombreux sujets destinés à être sacrifiés (à cause du départ du propriétaire ou du caractère errant et indésirable de l'animal), nous en avons pratiqué l'autopsie.

Nous avons examiné ainsi les viscères thoraciques de 27 chats dont 19 avaient plus de dix ans. 11 chatons ont également été examinés, et lorsqu'ils étaient trop jeunes, leur sang était observé en goutte épaisse, sous le microscope.

Nous n'avons jamais trouvé de ver adulte dans le coeur ou les vaisseaux pulmonaires, ni de microfilaries dans aucun des prélèvements sanguins. Nous n'avons pu fournir d'explication relative à cet état de fait.

3°- Les autres espèces et l'Homme

a) Données bibliographiques :

De nombreuses espèces plus ou moins voisines du chien ont été citées comme étant susceptibles de permettre le développement de Dirofilaria immitis. Il en est ainsi du renard, du loup, du coyote, du chacal. D'autres espèces comme l'ours, le tigre, le léopard, le furet, le raton-laveur, le rat musqué et l'otarie (36) semblent être des hôtes accidentels. En tout cas, aucun d'entre eux ne jouerait le rôle de réservoir.

L'homme peut être atteint de Dirofilariose. Chez lui le développement de la filaire est incomplet et un seul ver (55 bis) est ordinairement présent. De plus, ce ver est généralement stérile. De 1962 à 1972, huit cas de dirofilariose humaine ont été diagnostiqués aux Etats-Unis (59). La découverte du parasite était faite à la faveur d'autopsies et la filaire a été souvent isolée dans le poumon où elle provoquait un infarctus. (2, 50, 68). Dirofilaria immitis a été accusé à plusieurs reprises d'être responsable d'éosinophilies (127 bis). De toutes ces observations, il ressort que l'homme est un " cul de sac " évolutif pour le parasite.

b) Espèces sensibles aux Nouvelles-Hébrides :

La faune néo-hébridaise est pauvre en mammifères autres que bovins et chevaux. On n'y trouve que des chiens, des chats, des rongeurs, des porcs sauvages, des bovins et des roussettes. A notre connaissance, le chien semble être le seul qui soit affecté par la filariose cardio-vasculaire.

L'homme, d'après les renseignements provenant des archives de l'hôpital français de Santo, ne semble pas avoir été infesté par le parasite, ou ce dernier est passé inaperçu.

Peut-être les nombreuses chauves-souris frugivores qui peuplent la brousse et la proximité immédiate de la ville, pourraient être infestées dans une faible proportion. Nous n'avons pas fait de recherches systématiques et nous le regrettons. Les 12 sujets que nous avons examinés (diagnostic hématologique et autopsie) ne nous ont rien appris, mais constituent un échantillon bien trop faible pour que l'on en tire de quelconques conclusions.

CHAPITRE IV.- TYPE EPIDEMIOLOGIQUE

La Dirofilariose est avant tout une maladie sévissant en pays chauds et humides, et se rencontrant surtout en zone tropicale. Sa présence a été fréquemment signalée en Afrique, en Extrême Orient et dans les îles du Pacifique (15, 17, 30, 53, 71, 120, 121, 122, 146, 164, 170 et 171). Mais c'est aussi une parasitose des pays tempérés et qu'on a dépistée en Amérique du Nord et du Sud, en Afrique du Nord et en Australie (32). En France, comme dans toute la zone tempérée, la filariose cardio-vasculaire est limitée aux zones humides et marécageuses, relativement chaudes. C'est le cas de la Camargue, des Dombes, de la Sologne et du Roussillon où se multiplient les culicidés, hôtes intermédiaires (40 bis).

Dans ces aires, l'endémie présente une allure discontinue, et reste bien limitée aux zones de reproduction des insectes vecteurs. La filariose cardio-vasculaire est une maladie endémique.

Aux Nouvelles-Hébrides, c'est une affection étendue à toutes les zones où vivent des chiens, c'est-à-dire aux centres urbains et aux villages de brousse jusque dans l'intérieur des îles.

La morbidité est très importante et il n'existe pas de chien âgé de plus d'un an qui ne soit infesté par le nématode.

Le type est endémique et il ne nous fut jamais donné de constater d'épidémies suivant par exemple, une saison particulièrement favorable au développement des insectes vecteurs.

DEUXIÈME PARTIE

DÉPISTAGE ET ÉTUDE CLINIQUE DE LA PARASITOSE

CHAPITRE I.- DÉPISTAGE

Le dépistage de la filariose cardio-vasculaire peut se faire à deux fins :

- L'évaluation du taux d'individus parasités dans le cadre d'une étude épidémiologique.
- L'établissement d'un diagnostic sûr, en cas de suspicion dans la clinique quotidienne.

En fait, nous l'avons pratiqué surtout dans le premier but, et nous en sommes venus peu à peu à l'effectuer sur tout chien qui nous était présenté à la consultation pour une affection quelconque, ne relevant pas de la pathologie occasionnée par Dirofilaria immitis.

Il existe plusieurs méthodes de dépistage, sur les animaux vifs, basées sur des techniques hématologiques, radiologiques et un examen précis de l'animal.

La première possibilité, basée sur l'observation du sang au microscope, est la plus facile et la plus rapide. Elle l'emporte sur l'examen radiologique, coûteux et difficile à interpréter, et sur des considérations sémiologiques subjectives et mal codifiées.

Nous avons choisi le diagnostic hématologique, en admettant que tout chien chez lequel étaient découvertes des microfilaires de Dirofilaria immitis avait un ou plusieurs adultes dans le cœur droit et les vaisseaux adjacents. Ce principe est toujours vérifié, sauf chez les chiots, comme nous l'avons montré précédemment. Ces sujets peuvent en effet abriter des microfilaires sans être parasités par des adultes, les larves (en petit nombre) ayant pénétré dans leur organisme durant la vie foetale.

A - METHODES DE RECHERCHES

1°- Conditions

a) Moment du prélèvement :

Le moment de la journée (ou de la nuit) où l'on doit effectuer le prélèvement de sang peut être discuté d'après les courbes d'activité nyctémérale des larves que nous avons définies précédemment. Nous avons vu que le moment où la densité microfilienne était la plus forte se situait aux environs de 23 h.30. C'est donc dans la soirée que nous aurions dû effectuer nos prélèvements.

Pour des raisons de commodité, et aussi parce qu'il subsiste toujours quelques larves dans les vaisseaux sanguins, nous avons opéré à n'importe quelle heure de la journée et principalement aux heures de consultations.

Quant aux mois de l'année où l'on a le plus de chance d'isoler des microfilaires, il n'en existe pas de plus propices que d'autres, et de janvier à décembre, les chiens se sont toujours montrés aussi largement infestés. Nous ne nous sommes donc pas préoccupés de ce paramètre.

b) Lieu du prélèvement :

Pour récolter des microfilaires, deux techniques sont possibles :

- L'incision de capillaires cutanés et la récolte du sang extravasé sur une lame de verre.

- La ponction directe d'une veine externe, comme la radiale antérieure ou la veine saphène externe, et la récolte d'une quantité de sang veineux plus importante, pouvant subir accessoirement des méthodes de concentration des larves (centrifugation ou filtration).

Nous ne discuterons pas de l'importance, des avantages et des aléas de chaque méthode, car différents auteurs se sont déjà penchés sur ce problème (158, 193, 76, 54). Nous signalons simplement leur conclusion (54) : *" Du point de vue pratique, le diagnostic hématologique courant pourra se satisfaire du prélèvement de sang capillaire, tandis que des enquêtes épidémiologiques auront avantage à être effectuées par examen de plus grand volume de sang et, par conséquent, du produit recueilli par ponction veineuse."*

Notre but étant d'effectuer un dépistage systématique, c'est la seconde méthode que nous avons choisie, afin de pouvoir, en cas de recherche négative, opérer sur des volumes sanguins plus importants et concentrer si nécessaire les microfilaires. Nous verrons que dans la plupart des cas, le nombre de larves étant extraordinairement élevé, l'observation simple d'une goutte " épaisse " était suffisante.

c) Instruments (choix du calibre de l'aiguille) :

La technique de ponction veineuse exige bien sûr seringue et aiguilles appropriées. Si le choix d'un type de seringue particulier importe peu, pourvu que le piston coulisse très facilement, celui de l'aiguille à adapter paraît un peu plus important.

Certains auteurs (54) ont recommandé l'utilisation d'aiguilles de fort calibre (15 à 18 dixièmes de mm.) afin de faciliter l'écoulement sanguin et d'éviter de " filtrer " des larves. En fait, nous avons utilisé, d'abord parce que ce modèle était à notre disposition et correctement affûté, et ensuite parce qu'il inquiétait moins le propriétaire du chien, des aiguilles du modèle 25 mm x 0,8 mm et nous avons voulu nous assurer que celles-ci n'influaient en rien sur la quantité de microfilaires présentes dans le prélèvement.

Pour ce faire, nous avons sur trois chiens, présentant un taux de larves moyen, réalisé une ponction à l'aide d'une aiguille (25 x 0,8 mm) et d'une aiguille (30 x 1,5 mm) et comparé les résultats d'un dénombrement effectué sur trois gouttes. Nous avons obtenu les résultats suivants :

TABLEAU XIX

Nombre de microfilaires par cc. de sang

	Aiguilles (25 x 0,8)				Aiguille (30 x 1,5)			
	1	2	3	Moyenne	1	2	3	Moyenne
Chien S ₅	6435	5940	6132	6169	6407	5967	6022	6132
Chien S ₆	7342	7287	7782	7470	7342	7452	7397	7397
Chien S ₇	6930	6930	6737	6865	6792	7122	6957	6957

Le diamètre de l'aiguille n'influe donc pas sur le nombre de larves aspirées avec l'échantillon.

Nous avons donc fait des ponctions à l'aide d'aiguilles (25 x 0,8 mm) qui offraient en outre l'avantage d'être peu douloureuses.

2°- Méthodes proposées

Plusieurs méthodes de recherche des microfilaires ont été mise au point et nous nous contenterons de les passer en revue en les résumant (54).

Ces méthodes sont basées sur l'observation du sang capillaire ou du sang veineux. Nous nous intéresserons surtout à la seconde possibilité.

a) Examen du sang capillaire :

Rappelons uniquement que cette méthode peut se pratiquer sur des prélèvements à l'état frais ou sur des frottis.

- L'examen à l'état frais est pratiqué sur une goutte de sang déposée sur une lame, recouverte d'une lamelle lutée à la vaseline. Il est possible d'observer uniquement une goutte, sans préparation, simplement étalée pour diminuer le champ en profondeur. Le grossissement souhaitable (x 40) pour découvrir les larves peut s'accomoder de l'absence de lamelle, et permet de gagner du temps, lors des recherches systématiques. Les microfilaires sont décelées grâce à leur mouvement de contorsion au milieu des globules sanguins. L'oeil exercé les repère immédiatement et il est même possible d'effectuer un dénombrement approximatif. L'inconvénient de la technique est la nécessité d'opérer le plus rapidement possible afin de prendre de vitesse l'assèchement de la goutte de sang qui emprisonne les larves et les immobilise. De plus, il faut être sûr d'avoir affaire à Dirofilaria immitis, car la diagnose est malaisée, le parasite étant masqué par les éléments sanguins.

- La confection de frottis permet de différer les examens, et a l'avantage de ne pas nécessiter la présence du chien au cabinet de consultation. Aux Nouvelles-Hébrides, nous n'avons pas effectué de recherches zone par zone et nous nous contentons des chiens examinés à la clinique. Malgré tout, nous avons réalisé quelques lames en nous inspirant de celles que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de médecine rurale, et servant au dépistage du paludisme : sur un bord de la lame, nous déposons une " goutte épaisse ", (résultat de la coalescence de deux ou trois gouttes sur une petite surface), et sur la partie restante, nous réalisons un frottis ordinaire par le procédé bien connu en hématologie.

La goutte épaisse était laquée à l'eau distillée pour éliminer la gêne provoquée par l'accumulation des hématies, puis toute la lame était traitée selon la méthode de Poirier et Deschiens (159).

1°- Immersion de 10 mn. dans la solution :

Giemsa 5 gouttes
Eau distillée 10 cc.

2°- Immersion de 15 mn. dans la solution :

Giemsa 50 gouttes
Eau distillée 10 cc.

Après lavage et séchage, on observe la préparation sous objectif à immersion.

Cette technique relativement simple, permet sur une même lame d'observer les microfilaires concentrées en goutte épaisse et accessoirement de les étudier plus soigneusement sur le frottis, où on les trouve surtout aux extrémités.

Si l'on ne veut pas utiliser le Giemsa, il est possible de déshémoglobiner le sang avec des mélanges de formol et d'acide acétique, et de colorer les microfilaires à l'aide d'autres substances telles que l'Hématoxyline ferrique à chaud ou l'association pyronine-vert de Méthyle.

D'autre part, la confection de frottis " humides " est nettement supérieure lorsqu'il s'agit de révéler le maximum des détails de l'anatomie microfilarienne.

b) Examen du sang veineux :

L'examen du sang veineux peut se faire exactement en suivant les méthodes décrites ci-dessus mais permet, vu le volume important prélevé, de concentrer les larves à l'aide des techniques suivantes, auxquelles on soumet le sang coagulé, ou hémolysé. Il faut savoir que les microfilaires restent toujours dans le milieu liquide et se trouveront, dans le premier cas, dans le sérum exsudé.

On peut laisser le sang coaguler.

La totalité du prélèvement est laissée 24 h.00 dans un tube et les microfilaires sont retrouvées dans le sérum (57).

Pour parfaire ce procédé, on peut mélanger deux volumes de sérum à cinq volumes d'acide acétique à 2 %. Après agitation, on centrifuge 10 mn. à 2.500 t/mn. Les larves sont alors concentrées dans le culot (128).

L'acide acétique a pour effet de lyser les hématies se trouvant encore dans le sérum, mais ne permet pas, vu le pH du milieu la coloration avec le Giemsa.

On peut opérer sur le sang hémolysé. Les hématies sont lysées et le milieu est " éclairci ".

Cette hémolyse peut se faire encore avec l'acide acétique à 2 % (183) avec la saponine à différentes concentrations (73), ou simplement à l'aide d'eau distillée (69).

Enfin, en employant le formol commercial à 2 % en solution aqueuse (110) qui a l'avantage de tuer les microfilaires en extension.

Sur ce sang hémolysé, on applique deux techniques de concentration :

- La centrifugation

Nous avons retenu deux méthodes.

1°- Technique de Morris, Dinkel, Green (140)

- 1 cc. de sang est mêlé immédiatement à 5 cc d'acide acétique à 2 %. L'acide acétique empêche la coagulation et provoque l'hémolyse.

- Le mélange est centrifugé à 2000 t/mn pendant 10 mn. et le sédiment est examiné entre lame et lamelle.

2°- Technique de Knott (110)

- 1 cc de sang est mêlé à 9 cc d'une solution aqueuse de formol à 2 % qui évite également la coagulation et entraîne l'hémolyse.

- Le mélange est laissé 24 h.00 au repos.

- On recueille quelques gouttes du sédiment avec une pipette.

- On peut colorer les microfilaires au Bleu de Méthylène, puis avec une solution d'éosine à 0,5 %.

Ces deux techniques sont intéressantes : la première parce qu'elle est rapide et peut donner réponse sur le champ, la seconde parce qu'elle permet l'observation fine et la mensuration des larves.

- La filtration, se fait avec des tamis métalliques à maille de 23 microns, sur lesquels on fait couler le sang hépariné puis hémolysé à l'eau distillée (on a également fixé les microfilaires avec du formol en solution à 5 %). Les microfilaires arrêtées par les mailles sont concentrées par centrifugation puis colorées au May-Grünwald-Giemsa ou à chaud à l'hématoxyline ferrique (69).

En 1974, l'"EVSCO Pharmaceutical Corporation " (Oceanside N.Y. 11572) a mis sur le marché un nécessaire permettant en moins de deux minutes, et sans centrifugation, d'enrichir les prélèvements de sang en microfilaires, par simple filtration sur une membrane. Le " Difil-Test Kit " comporte un flacon de produit hémolysant, des membranes filtres avec leur support, et un flacon de colorant fixateur. Ce matériel à la portée de tout praticien simplifie considérablement les dépistages de la Dirofilariose canine.

3°- Méthodes choisies

a) Au laboratoire :

Nous avons systématiquement prélevé 3 cm³ de sang sur chaque chien que nous avons soumis au dépistage, avec le matériel décrit précédemment.

Immédiatement, les deux premières gouttes de sang étaient expulsées du corps de la seringue, par l'aiguille qui avait servi au prélèvement. La 3ème goutte était disposée sur une lame de verre, et assez largement étalée avec le biseau de la même aiguille. La recherche et la numération des microfilaires étaient faites aussitôt en déplaçant l'étalement de sang dans le champ du microscope de façon à l'explorer systématiquement et complètement.

b) Pendant ce temps : un aide versait 1 cm³ de sang, toujours à l'aide des mêmes instruments, dans un tube à essai et le mélangeait à 5 cm³ d'acide acétique à 2 % ou à 9 cm³ de formol à 2 % selon les techniques choisies. Nous avons surtout utilisé la méthode de Knott et quelquefois seulement la méthode de Morris, Dinkel et Green car la centrifugeuse, d'une part était réservée aux recherches sur la brucellose faites en ce temps par la F.A.O., et d'autre part s'est trouvée fréquemment en panne.

Nous précisons que ces méthodes d'enrichissement ont été assez rarement employées, vu le taux d'infestation élevé de presque tous les chiens et la richesse en larves des échantillons de sang soumis à l'observation directe.

c) Avantages et inconvénients du système choisi

La méthode de comptage sur une goutte étalée peut paraître très imprécise. Il est certain d'ailleurs, que c'est le plus grand inconvénient noté. Toutefois, nous n'avons cherché qu'à donner une idée du pourcentage de chiens infestés et dans ce but, la technique choisie a été satisfaisante.

La rapidité exigée par le dénombrement des microfilaires ne donne qu'un résultat très approché du nombre réel de larves. Malgré tout, les chiffres trouvés donnent une idée suffisamment juste de la gravité de l'invasion larvaire. Deux opérateurs effectuant l'examen des prélèvements de sang, donnent pour un même chien des chiffres très voisins. Nous avons pris comme limite d'infestation le taux de 600 larves par goutte de sang. Au-delà, il nous semble que l'évaluation exacte du nombre de microfilaires n'est d'aucun intérêt.

Nous avons rassemblé nos résultats dans le tableau XX suivant, qui donne pour chaque chien examiné son numéro de code (S pour Espiritu Santo et V pour Port-Vila ou Vate), le mois et l'heure du prélèvement, la race et le sexe de l'animal, son âge, la technique d'observation utilisée et le résultat accompagné éventuellement de quelques remarques. Nous avons précisé le type d'activité (à l'intérieur des habitations ou à l'extérieur) pour chaque individu.

B - RESULTATS : cf. Tableau XX. (pages 46 - 47 - 48)

TABLEAU XX

Type du chien	N°	Sexe	Poil	Age	Activité	Mois et heure	Technique d'observation		Résultats Nombre de Mf/goutte
							goutte	Knott ou M.D.G.	
Genre fox-Ter.	S1	♀	1/2 long	2 a.	Intérieur	Août 74 - 8 h	+		130
Genre Berger	S2	♀	1/2 long	5 a 1/2	Extérieur	Août 74 - 14 h	+		> 600
Petit chien canaque	S3	♀	Ras	1 an	Ext.	Août 74 - 14 h	+		40
Genre Berger	S4	♂	Long	9 a 1/2	Ext.	Août 74 - 14 h.	+		> 600
Genre labrador	S5	♂	1/2 long	3 a.	Ext.	Août 74 - 16 h.	+		220
Croisé Boxer	S6	♀	Court	5 a.1/2	Int.	Août 74 - 9 h.	+		270
Croisé Boxer	S7	♂	Court	5 a.1/2	Int.	Août 74 - 9 h.	+		250
Genre Berger	S8	♂	Long	4 ans	Int.	Sept.74 - 8 h.	+		170
Bâtard pie- noir	S9	♂	1/2 long	9 ans	Ext.	Sept. 74- 11 h.	+		> 600
Boxer	S10	♂	Court	9 a.1/2	Ext.	Sept.74 - 14 h.	+		> 600
Genre Berger	S11	♀	Long	8 ans	Int.	Sept.74 - 14 h.			95 Traité Notézine
Genre Berger	S12	♂	long	5 a.1/2	Ext.	Sept.74 - 14 h.	+		320
Genre Berger	S13	♀	long	3 ans	Ext.	Sept.74 - 14 h.	+		5 Traité Caparsolate
Ch.canaque	S14	♂	Court	7 ans ?	Ext.	Sept.74 - 9 h.	+		> 600
Teckel	S15	♀	Court	6 a.1/2	Int.	Sept.74 - 8 h.	+		325
Genre Berger	S16	♀	Long	4 ans	Ext.	Sept.74 - 14 h.	+		250
Genre Basset	S17	♀	1/2 long	6 ans	Ext.	Sept.74 - 8 h.	+		400 lecture un peu différée
Genre Berger	S18	♀	Long	3 a.1/2	Ext.	Sept.74 - 8 h.	+		15 Notézine en 73
Croisé Boxer	S19	♂	Court	5 A.1/2	Ext.	Sept.74 - 15 h.	+		420
Boxer	S20	♀	Court	4 ans	Int.	Sept.74 - 16 h.	+		270
Genre Berger	S21	♂	Long	12 ans	Ext.	Oct.74 - 8 h.	+		370
Bâtard	S22	♂	Court	3 ans	Int.	Oct.74 - 14 h.	+		155
Genre Berger	S23	♂	Long	10 ans	Ext.	Oct.74 - 14 h.	+		> 600
Croisé Boxer	S24	♂	Court	8 a.1/2	Ext.	Nov.74 - 14 h.	+		5-600
Genre Berger	S25	♀	1/2 long	3 ans	Int.	Nov. 74 - 8 h.	+		25
Genre Teckel	S26	♀	Court	7 ans	Ext.	Déc. 74 - 8 h.	+		> 600
Genre Berger	S27	♂	Long	8 a.1/2	Ext.	Déc. 74 - 11 h.	+		> 600
Genre Berger	S28	♀	1/2 long	5 ans	Int.	Déc. 74 - 14 h.	+		480
Bâtard fox	S29	♂	1/2 long	4 ans	Ext.	Déc. 74 - 9 h.	+	M.D.G.	0 Traité Notézine
Bâtard Boxer	S30	♀	Court	6 ans	Ext.	Janv.75 - 7 h.	+		> 600
Genre Boxer	S31	♀	Court	15 j.	Ext.	Janv. 75- 7 h.	+	Knott	7/goutte de sérum
Genre Boxer	S32	♀	Court	15 j.	Ext.	Janv.75 - 7 h.	+	Knott	4/goutte de sérum
Genre Boxer	S33	♂	Court	15 j.	Ext.	Janv.75 - 7 h.	+	Knott	0/goutte de sérum
Genre Labrador	S34	♀	Long	9 ans	Int.	Janv.75 - 9 h.	+		400
Genre Berger	S35	♂	1/2 long	7 a.1/2	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+		25
Genre fox	S36	♂	Court	4 ans	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+		280
Berger al.	S37	♀	Long	5 ans	Ext..	Janv.75 - 14 h.	+		35-40
Genre Berger	S38	♂	1/2 long	7 ans	Ext.	Janv.75 - 17 h.	+		> 600

TABLEAU XX

Type du chien	N°	Sexe	Poil	Age	Activité	Mois et heure	Technique d'observation		Résultats Nombre de Mf/goutte
							goutte	Knott ou M.D.G.	
Genre Berg.Al. S39		♂	1/2 long	5 a.1/2	Ext.	Janv.75 - 7 h.	+		voir observations
Bâtard boxer	S40	♀	Court	6 mois	Int.	Janv.75 - 14 h.	+		3 en moyenne
Boxer	S41	♀	Court	8 mois	Int.	Janv.75 - 14 h.	+	M.D.G.	0
Genre Berg.Al. S42		♀	Long	4 ans	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+		210
Genre Berg.Al. S43		♂	Court	10 j.	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+	Knott	5/goutte de sérum
Genre Berg.Al. S44		♂	Court	10 j.	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+	Knott	3/goutte de sérum
Genre Berg.AL. S45		♀	Court	10 j.	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+	Knott	3/goutte de sérum
Genre Berg.Al. S46		♂	Court	10 j.	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+	Knott	4/goutte de sérum
Chien canaque	S47	♂	1/2 long	5 ans	Ext.	Fév. 75 - 8 h.	+		> 600
Genre Basset	S48	♂	1/2 long	7 ans	Ext.	Fév. 75 - 14 h.	+		> 600
Genre Fox	S49	♀	1/2 long	9-10 a.	Ext.	Fév. 75 - 14 h.	+		360
Genre Basset	S50	♂	1/2 long	7 mois	Ext.	Fév. 75 - 20 h.	+		0
Genre Berger	S51	♂	1/2 long	5 a.1/2	Ext.	Mars 75 - 14 h.	+		270
Teckel	S52	♀	Court	3 ans	Int.	Mars 75 - 16 h.	+		90
Genre Berger	S53	♂	Long	11 mois	Int.	Mars 75 - 8 h.	+		5 en moyenne
Chien canaque	S54	♀	Court	7 ans	Ext.	Mars 75 - 14 h.	+		> 600
Genre Berger	S55	♀	1/2 long	2 a.1/2	Int.	Mars 75 - 9 h.	+		27
Genre Loulou	S56	♂	Long	3 a.1/2	Int.	Avril 75- 9 h.	+		115
Berg.All.	S57	♀	Long	5 ans	Ext.	Avril 75- 14 h.	+		320
Genre Fox	S58	♂	1/2 long	6 ans	Ext.	Avril 75- 14 h.	+		> 600
Genre Berger	S59	♂	1/2 long	6 ans	Ext.	Avril 75- 15 h.	+		> 500
Bâtard Boxer	S60	♀	Court	11 ans	Int.	Avril 75- 14 h.	+		> 600
Bât. Canaque id. Fennec	S61	♂	1/2 long	8 ans	Ext.	Avril 75- 10 h.	+		> 600
Genre Berger	S62	♀	1/2 long	3 ans	Ext.	Mai 75 - 9 h.	+		400
Genre Berger	S63	♀	Long	3 a.1/2	Ext.	Mai 75 - 14 h.	+		350
Bâtard frisé	S64	♀	Court	4 a.1/2	Int.	Mai 75 - 16 h.	+		470
Bâtard	S65	♂	Court	17 j.	Int.	Mai 75 - 16 h.	+	Knott	0
Bâtard	S66	♂	Court	17 j.	Int.	Mai 75 - 16 h.	+	Knott	0
Bâtard	S67	♀	Court	17 j.	Int.	Mai 75 - 16 h.	+	Knott	2
Genre Berger	S68	♂	Long	7 a.1/2	Ext.	Sept.75- 14 h.	+		> 6-700
Genre Fox	S69	♂	1/2 long	6 ans	Ext.	Oct.75 - 15 h.	+		> 600
Genre Labrador	S70	♀	Long	3 a.1/2	Int.	Nov.75 - 14 h.	+		400
Genre Berger	S71	♀	1/2 long	9 ans	Ext.	Nov.75 - 8 h.	+		> 600
Bâtard Setter	S72	♂	Long	9 ans	Int.	Déc.75 - 8 h.	+		60 - Traité Notézine
Bâtard	S73	♂	Court	3 ans	Int.	Janv.76- 14 h.	+		170
Genre Berger	S74	♂	1/2 long	6 a.1/2	Int.	Janv.76- 15 h.	+		25 - déparasité en 74 = S.51
Labrador	S75	♀	Long	4 ans	Int.	Janv.76 - 14 H.	+		> 500
Genre B.All.	S76	♂	Long	3-4 ans	Int	Janv.76 - 14 h.	+		287

TABLEAU XX

Type du chien	N°	Sexe	Poil	Age	Activité	Mois et heure	Technique d'observation		Résultats Nombre de Mf/goutte
							goutte	Knott ou M.D.G.	
Genre Berger	V1	♀	Court	3 ans	Int.	Oct.74 - 14 h.	+		85
Boxer	V2	♂	Court	6 ans	Ext.	Oct.74 - 14 h.	+		200
Genre Berger	V3	♂	1/2 long	2 A.1/2	Int.	Oct.74 - 14 h.	+		12
Genre Berger	V4	♀	1/2 long	7 ans	Int.	Oct.74 - 14 h.	+		157
Bâtard Boxer	V5	♂	Court	1 an	Int.	Oct.74 - 15 h.	+	Knott	0
Genre Berger	V6	♀	Court	5 ans	Ext.	Oct.74 - 14 h.	+		> 600
Genre terrier	V7	♀	Ras	4 ans	Ext.	Oct.74 - 14 h.	+		550
Genre Labrad.	V8	♀	Long	2 ans	Int.	Oct.74 - 14 h.	+		285
Genre teckel	V9	♂	Court	1 an	Int.	Nov.74 - 15 h.	+		12
Genre Berger	V10	♀	Long	4 ans	Int.	Nov.74 - 15 h.	+		110
Bâtard boxer	V11	♀	Court	3 ans	Int.	Nov.74 - 16 h.	+		140
Bâtard teckel	V12	♂	Court	7 ans	Ext.	Nov.74 - 14 h.	+		> 500
Genre berger	V13	♂	1/2 long	2 ans	Int.	Nov.74 - 14 h.	+		165
Genre fox	V14	♂	Ras	5 ans	Ext.	Nov.74 - 15 h.	+		≈ 450
Bâtard boxer	V15	♂	Court	4 ans	Ext.	Nov.74 - 14 h.	+		250
Genre berger	V16	♂	1/2 long	10 ans	Int.	Nov.74 - 14 h.	+		320
Genre Basset	V17	♀	Court	2 ans	Int.	Nov.74 - 14 h.	+		85
Bâtard Setter	V18	♀	Long	8 ans	Ext.	Nov.74 - 14 h.	+		≈ 300
Genre berger	V19	♀	Court	11 ans	Int.	Nov.74 - 15 h.	+		25 - Caparsolate en déc. 72
Chien canaque	V20	♂	1/2 long	5 ans	Int.	Déc.74 - 14 h.	+		270
Genre fox	V21	♂	1/2 long	5 ans	Ext.	Déc.74 - 15 h.	+		0 - Notézine
Boxer	V22	♀	Court	5 ans	Int.	Déc.74 - 15 h.	+		180 - Caparsolate 73
Genre Berger	V23	♂	1/2 long	12 ans	Ext.	Déc.74 - 14 h.	+		> 600
Genre Berger	V24	♀	1/2 long	2 ans	Int.	Déc.74 - 14 h.	+		90
Bâtard boxer	V26	♀	Court	6 ans	Ext.	Déc.74 - 15 h.	+		380
Genre Labrad.	V27	♂	Long	3 ans	Ext.	Déc.74 - 14 h.	+		0 - Notézine
Genre Berger	V28	♀	1/2 long	2 ans	Int.	Déc.74 - 14 h.	+		112
Genre Berger	V25	♀	Long	4 ans	Ext.	Déc.74 - 15 h.	+		230
Bâtard teckel	V29	♀	Court	2 ans	Int.	Déc.74 - 14 h.	+		95
Berger All.	V30	♀	Long	11 ans	Int.	Janv.75 - 14 h.	+		12 - Caparsolate 74
Genre Berger	V31	♀	1/2 long	7 ans	Ext.	Janv.75 - 8 h.	+		> 600
Berger All.	V32	♂	Long	5 ans	Ext.	Janv.75 - 14 h.	+		350
Bât.Pie noir	V33	♀	Court	1 an	Int.	Janv.75 - 15 h.	+		5
Genre Fox-Te.	V34	♂	Ras	4 ans	Ext.	Fév. 75 - 9 h.	+		280
Genre Berger	V35	♂	1/2 Long	13 ans?	Ext.	Fév.75 - 14 h.	+		> 600
Bâtard Boxer	V36	♂	Court	3 ans	Int.	Fév.75 - 14 h.	+		75
Bâtard ?	V37	♂	1/2 Long	7 ans	Int.	Fév.75 - 15 h.	+		195 - Traité antérieur ^t
Boxer	V38	♂	Court	7 ans	Int.	Mars 75 - 14 h.	+		230

C - DISCUSSION DES RESULTATS

1°- Le parasite est largement répandu.

Il est surprenant de constater que sur un échantillon de 113 chiens examinés, 9 individus seulement sont indemnes de microfilaires. Il nous faut ajouter que parmi ces sujets trois sont des chiots de moins d'un mois, trois autres sont des chiens traités régulièrement à la diéthyl-carbamazine (Notezine SPECIA) qui possède, nous le verrons, une bonne activité microfilaricide. Les trois individus restants, sont âgés de 1 an (V₅), 7 mois (S₅₀) et 8 mois (S₄₁). Nous pouvons donc affirmer que sauf très rares exceptions, 100 % des animaux de plus d'un an sont atteints de filariose cardio-vasculaire, lorsqu'ils ne sont soumis à aucune thérapeutique. La concentration moyenne de nos prélèvements de sang avoisine 8.650 microfilaires/cc. lorsqu'il s'agit de chiens non traités âgés de plus d'un an avec un taux moins élevé sur l'île Vaté (6.800) que sur Espiritu Santo (plus de 10.000). Nous sommes donc en présence, sur l'archipel des Nouvelles-Hébrides, d'une forte endémie de *Dirofilaria immitis*.

2°- Distinction avec d'autres parasites.

Il est possible de confondre des microfilaires de *Dirofilaria immitis* et de *Dipetalonema reconditum*. Nous avons déjà vu que la diagnose différentielle était assez aisée. Nous soulignerons encore une fois le fait que nous n'avons jamais rencontré de microfilaires pouvant faire penser à des larves de *Dipetalonema*. Nous considérons que tous les parasites trouvés lors du dépistage sont bien de l'espèce *Dirofilaria immitis*.

3°- Cas négatifs

Nous ne tiendrons pas compte de l'absence de microfilaires chez des chiots de moins de 6 mois puisque ce délai est en moyenne nécessaire pour que des larves inoculées par des moustiques se développent chez l'hôte définitif pour donner des adultes féconds. Nous éliminerons bien sûr les chiens soumis à une thérapeutique destinée à tuer les microfilaires.

Hormis ce cas, il ne nous reste que trois animaux relativement très jeunes (7 mois, 8 mois et un an). Il faut préciser que deux d'entre eux vivent à l'intérieur, et peuvent être relativement protégés des moustiques, mais que le troisième erre librement jour et nuit à l'extérieur des habitations. Nous avons eu la chance de pouvoir examiner ce chien à la suite de sa mort accidentelle, en avril 1975, soit deux mois après la date du premier examen.

A ce moment, il n'a pas non plus été découvert de microfilaires bien que nous ayons mis en oeuvre une méthode d'enrichissement (Morris, Dinkel, Green). A l'autopsie, le chien présentait pourtant 7 vers dont 2 femelles et un mâle de taille adulte et d'aspect normal (au total cinq femelles et deux mâles). Nous ne pouvons trouver d'explication à ce cas, mais il est intéressant de le comparer à certaines observations d'auteurs américains (98).

Ces auteurs affirment que des animaux présentent des filaires adultes dans le coeur, sans avoir de microfilaires dans leur sang.

Sur une série de prélèvements, le test de dépistage par l'examen de sang, est estimé satisfaisant à plus de 90 %. 8 chiens sur 98 avaient des vers adultes dans le coeur, sans présenter de Microfilariémie, et sur ces 8 chiens, 2 avaient plus de 2 vers adultes. Nous reproduisons le tableau XXI dressé par ces auteurs ci-dessous.

TABEAU XXI

Signes cliniques	Nombre de chiens examinés	Sujets hébergeant des adultes sans microfilaires
Absents	37	6 *
Modérés	11	1
Filariose chronique	28	0
Syndrôme cave	22	1
	98	8

* Parmi ces chiens, 2 avaient un seul ver adulte
2 avaient deux vers adultes
2 avaient deux vers immatures

Ce fait curieux avait été observé par Webber et Hawking en 1954 (205 bis). Un chien infesté de vers adultes ne présentait pas de microfilaires. Inoculé avec 400 larves infestantes, on a décelé jusqu'à 300 microfilaires par cm^3 , puis on a assisté à la disparition des larves sanguicoles. Le chien fut sacrifié après un an, et ne présentait aucune microfilaire par l'examen de 4 cm^3 de sang. L'autopsie permit de découvrir neuf femelles et deux mâles dans le ventricule droit. Plusieurs femelles examinées étaient bien vivantes et des microfilaires furent aperçues, sortant de l'orifice vulvaire par vagues intermittentes.

Dans l'utérus de quelques vers, à l'aide des techniques de contraste de phase et d'observation aux ultra-violets, des microfilaires mobiles, à maturité, furent découvertes. Leur stade de développement était normal.

De ces observations comparables à des cas humains de filariose par *Loa loa*, on n'a trouvé ni le mécanisme, ni l'explication.

4°- Cas de forte infestation sur de jeunes animaux.

Nous avons été surpris d'observer une concentration larvaire très importante, sur des sujets pourtant très jeunes.

Ainsi, les chiens S62 et V8, âgés respectivement de 3 ans et de 2 ans présentaient une concentration de microfilaires égale à 11.000 et 7.800 par centimètre cube de sang.

En outre, le chien V8, un labrador femelle en très bon état, vivait très souvent dans la journée, et toutes les nuits dans une villa garnie de moustiquaires.

Nous ne savons comment expliquer cette invasion larvaire. Il aurait été intéressant de savoir combien d'adultes étaient présents, afin de noter s'il y avait proportionnalité entre le nombre de femelles adultes et le taux de larves circulantes. Le développement extraordinaire de ces dernières est vraisemblablement la cause d'un syndrome "cave" dont nous parlerons plus loin, et que nous commenterons.

Peut-être faut-il relier également ces observations à la présence de microfilaires chez des chiots, constatés sur plusieurs sujets, en mettant en cause une forte infestation des foetus avant leur expulsion. Les microfilaires circulantes s'ajouteraient à celles pondues par la suite dès l'arrivée à maturité des femelles adultes, provenant des moustiques.

D - EVOLUTION DE LA MICROFILARIEMIE AU COURS DU TEMPS

Dans certains cas, il est possible d'assister à une "stérilisation" du sang en microfilaires. Ce fait a été signalé ci-dessus (observation de Webber et Hawking).

Ces mêmes auteurs signalent le cas d'un chien qui hébergeait 10.000 microfilaires/cm³ de sang. L'animal, atteint de maladie de Carré fut soigné par antibiothérapie à base de dihydrostreptomycine et de Bipénicilline et par sérothérapie. Son sang, examiné une semaine après présentait 25 microfilaires/cm³ et pendant les six mois suivants, ne montra plus aucune larve. Ce chien fut tué et autopsié. Seuls quelques débris de vers dégénérés furent découverts dans l'artère pulmonaire, sans qu'il soit possible de déceler la cause de la mort des parasites.

Nous voulons rapporter un cas un peu similaire qui nous a intrigué. Il s'agit du chien S39 qui nous est présenté le 14 janvier 1975, à la consultation. C'est un animal de type Berger allemand, âgé de 5 ans 1/2, pesant 20 kg, et qui est malade depuis deux jours. Il présente une asthénie marquée, de la polypnée. On note un coeur rapide battant à 180, ainsi qu'une légère congestion des conjonctives. La température rectale est de 40°4 dixièmes C. A l'auscultation, on note une respiration "rugueuse" et la percussion révèle une zone de sub-matité du poumon droit (lobe intermédiaire).

Nous diagnostiquons une atteinte pulmonaire aiguë. Par routine, nous pratiquons un examen de fèces qui révèle d'assez nombreux oeufs d'ankylostomes.

Le traitement prescrit comprend de la Tétracycline, de la vitamine C par voie intra veineuse, des comprimés d'analeptiques et des corticoïdes.

Une goutte de sang observée à l'état frais révèle 4.400 microfilaires par centimètre cube (à 8 h.00 du matin).

Le lendemain matin, il n'est noté aucune amélioration. La température rectale est de 40°2 dixièmes.

On note du larmolement bilatéral et l'examen de l'oeil permet de remarquer trois ou quatre petites lésions de la cornée signant un début de kératite. On ne note pas d'amygdalite et on écarte la maladie de Rubarth. Le traitement est continué. On ne fait plus de corticoïdes, car l'on suspecte une origine virale de la maladie, et on prescrit un collyre tri-antibiotique.

Le 16 janvier la température rectale n'a pas baissé mais la tachycardie est moins prononcée (100 battements/mn.). La kératite a progressé rapidement et on note un début d'ulcération. Le traitement est poursuivi.

Le 17 janvier, la température est descendue à 39°. On note un progrès rapide dans le creusement des ulcères, particulièrement sur l'oeil droit. Il y a photophobie. Seule la tétracycline est maintenue, et on attouche les ulcères avec un coton tige imbibé de teinture d'iode, après instillation de tétracaïne.

Le 18 janvier, le chien paraît en meilleur état. La température est de 39°. Il n'y a pas d'évolution des ulcères cornéens. Le limbe est irrigué par de gros vaisseaux.

Le 20 janvier, l'animal a une température rectale de 38°4. Le chien a une toux profonde, et on note des râles sibillants. On injecte la terramycine par voie intra musculaire et on prescrit un complexe à base de ferments lactiques per os. On injecte sous la peau

20 cm ³ de sérum salé	)	isotoniques
et 10 cm ³ de sérum glucosé	)	

Le même traitement est répété les 21 et 22 janvier.

Le 23, il y a amendement des symptômes pulmonaires et la diarrhée a cessé. On stoppe l'antibiothérapie. On note la cicatrisation des ulcères cornéens.

Le 25, l'évolution est toujours favorable. On effectue une prise de sang, tout à fait par hasard, et on observe le prélèvement à l'état frais (9 h.00 du matin). On a la surprise de constater l'absence de microfilaires. On prélève à nouveau du sang que l'on traite avec la méthode de Morris, Dinkel et Green (voir ci-dessus).

L'observation de cinq lames successives permet de trouver au total deux microfilaires.

Un examen normal pratiqué en avril, soit deux mois et demi plus tard s'avère totalement négatif.

Le propriétaire étant reparti en brousse avec son chien, il nous a été impossible de contrôler l'évolution future de la microfilariémie, et de préciser le caractère temporaire ou définitif de la " stérilisation " du sang.

Aucun des produits employés dans la thérapeutique de la maladie, qui nous semble virale, ne possède de propriétés microfilaricides reconnues.

Nous n'avons trouvé aucune explication de ce curieux phénomène, mais en le rapprochant de l'observation de Webber et Hawking, il apparaît que seul le caractère viral des affections présente quelque similitude.

Le dépistage de la Dirofilariose, par examen de sang, bien qu'il soit faillible dans certains cas, est certainement la méthode la plus sûre, la plus facile et la moins coûteuse. Il permet de porter un diagnostic sûr, lors d'examens cliniques laissant persister un doute sur l'étiologie des symptômes rencontrés. Ce sont ces méthodes d'examen clinique que nous voulons maintenant analyser.

CHAPITRE II.- CONSIDERATIONS CLINIQUES

A - RAPPEL DES METHODES D'EXAMEN CLINIQUE

1°- Bibliographie

Nous citerons à ce sujet les recommandations faites par certains auteurs américains (98) :

Il faut observer d'abord la démarche et l'attitude de l'animal lorsqu'il entre dans la salle de consultation. Les symptômes suivants sont notés : battements de queue, allure générale, boiterie, vivacité des mouvements.

On cherche à évaluer également la fonction pulmonaire en notant le rythme et l'amplitude des mouvements inspiratoire et expiratoire, en interrogeant le propriétaire sur l'activité du chien juste avant son entrée.

Enfin, on note l'aspect de l'abdomen en relevant éventuellement des signes d'ascite.

Dans un second temps, le patient est mis sur la table de consultation, et on examine le nez et la cavité buccale ainsi que la gorge, en notant la présence de jetage ou de spumosités. On examine le thorax par palpation afin de déterminer la zone de battement de l'apex cardiaque. Celle-ci se situe normalement du côté gauche, entre le sixième et septième espace intercostal, près du sternum, chez un animal sain. Elle peut déborder cet emplacement surtout vers l'arrière, lors d'hypertrophie ventriculaire, mais il est essentiel de faire remarquer que l'intensité de ce battement n'est d'aucune importance sémiologique, car elle est fonction de nombreux paramètres comme l'exercice, l'activité ordinaire de l'animal, ainsi que son âge et son état d'embonpoint.

Le coeur et les poumons sont ensuite auscultés et la prise du pouls fémoral est effectuée en même temps que l'écoute des bruits du coeur, après quoi on prête une attention plus particulière aux bruits respiratoires.

En général, des souffles ne sont pas associés à la filariose, et leur présence est due à d'autres causes. Il ne faut pas confondre ces bruits avec les bruits de frottement péricardique qui sont provoqués par des embolies d'origine filarienne.

Dans la filariose cardio-vasculaire avancée, on peut percevoir un dédoublement du second bruit, surtout en région aortique, qui traduit en fait la surpression existant dans les artères pulmonaires.

Quant à l'auscultation des poumons, elle peut révéler des râles humides et des crépitations.

D'autres auteurs (186) ont noté comme signes cardinaux, l'asthénie, la toux chronique, l'eczéma et l'infestation par les puces : ces observations ne nous ont semblé d'aucun intérêt.

2°- Commentaires d'après les examens cliniques personnels

Les nombreux examens cliniques que nous avons effectués nous ont permis de conclure que les symptômes décrits ci-dessus étaient souvent absents, ou difficiles à interpréter, sauf pour des cliniciens avertis.

Nous avons observé que des signes comme le battement de l'apex cardiaque, et surtout la durée de l'intensité relative des mouvements respiratoires étaient beaucoup plus significatives d'une filariose cardio-pulmonaire.

Nous avons en outre comparé les symptômes cliniques observés avant, et après un effort assez violent et de courte durée, et nous pensons que cette épreuve est de très loin la meilleure méthode de dépistage, pourvu que les lieux et les personnes veuillent bien s'y prêter.

Nous examinions l'animal au repos et notions la fréquence respiratoire, cardiaque ainsi que tout bruit ou râle suspect. Un aide ou le propriétaire, tenant le patient à la laisse, effectuait à vive allure le tour du quai de Luganville, soit la distance approximative de 300 mètres.

Le chien était remis immédiatement sur la table d'examen et on relevait l'apparition de signes comme une toux petite et sèche, une dyspnée relativement sévère, allant jusqu'à l'incapacité de se tenir debout. Nous notions également le temps mis pour retrouver un état semblable à celui du premier examen.

Cette méthode nous a paru excellente et permet de déceler assez tôt, une infestation filarienne, alors qu'une auscultation, même très attentive de l'animal, n'autorise aucune conclusion de certitude.

Par ce moyen, nous avons classé l'ensemble des chiens soumis à notre examen, en trois catégories suivant l'évolution des signes cliniques. Nous distinguerons ultérieurement un processus d'apparition brutale dans le temps, que des auteurs ont signalé et que nous avons pu observer : le syndrome " cave ".

B - EVOLUTION DES SYMPTOMES

1°- Absence de symptômes

Certains chiens, pourtant âgés de trois à cinq ans, présentent une forte infestation microfilarienne et, en même temps, ne manifestent aucun signe clinique témoin de l'invasion du coeur par les vers adultes. Après un exercice comme celui que nous avons précédemment décrit, l'animal ne toussait pas, n'extériorisait pas de manifestations dyspéiques et le rythme des pulsations cardiaques revenait rapidement à la normale.

Le chien S57, un Berger allemand de cinq ans, présenté à la consultation en avril 1975 à 14 h.00, héberge environ 8.800 microfilaires dans 1 cm^3 de son sang. Au repos, la respiration est régulière, avec environ 20 mouvements (inspiratoires et expiratoires) par minute. Le coeur marque 110 pulsations dans le même temps. Il n'est noté aucun signe clinique suspect.

Après l'exercice, le rythme cardiaque avoisine 230 battements/mn. L'animal halète, mais garde un habitus normal, ne tousse pas, et retrouve son rythme cardiaque de 110 battements à la minute en 3 minutes environ.

Pourtant, ce chien autopsié un mois plus tard, après un empoisonnement mortel à la strychnine se montrait fortement infesté de filaires adultes : 23 femelles et 19 mâles étaient dénombrés, occasionnant une hypertrophie ventriculaire parfaitement visible.

Il semble donc que malgré une invasion parasitaire importante l'animal n'ait été aucunement handicapé, et demeurerait capable de mener une activité tout à fait normale.

Nous insistons donc sur le fait qu'il n'y a pas de proportionnalité absolue entre le nombre de vers adultes parasites, et l'ampleur des désordres que ces vers occasionnent, de même que l'on ne peut établir de relation fixe entre le nombre de microfilaires et le nombre de nématodes adultes.

Dans notre classification nous n'avons tenu compte que du seul critère clinique sans le relier obligatoirement à une infestation plus ou moins importante, et ces considérations nous servaient surtout à établir un pronostic quant aux possibilités de traitement (voir ci-dessous).

2°- Symptômes modérés

Les signes cliniques que nous avons décelés sont essentiellement de trois types :

- La modification du rythme et de l'amplitude respiratoire.
- La toux
- La projection des battements cardiaques.

- Le rythme respiratoire est augmenté, même au repos. On assiste à une disparition de la pause et à une égalisation des temps inspiratoire et expiratoire. La respiration devient surtout costale.

- La toux est souvent profonde, sèche, rauque mais devient quelquefois émetisante.

- L'aire cardiaque s'étend à l'apex vers le huitième espace intercostal, et les bruits du coeur sont audibles aussi clairement du côté droit que du côté gauche.

On peut accessoirement relever des souffles ou des râles mais leur présence est très inconstante.

La percussion recommandée par divers cliniciens ne nous a apporté aucun résultat.

Les trois troubles cliniques relevés sont susceptibles d'évoluer après un exercice. Nous avons été amené à classer les malades en deux catégories :

- Ceux qui ne sont que peu affectés par une soudaine activité.
- Ceux qui présentent des symptômes graves après l'effort.

Chez les premiers, nous avons noté une toux plus fréquente, plus douloureuse, une polypnée et une tachycardie prolongées, persistant plus de 10 à 12 mn. après l'exercice. Durant ce temps l'animal, inquiet, s'asseyait ou se couchait fréquemment.

Chez les seconds, nous avons relevé des signes cliniques beaucoup plus graves : quintes de toux incoercibles, décubitus forcé, extension du cou, écartement des coudes et cyanose des muqueuses. Ces animaux ne récupéraient qu'après un délai supérieur à une demi-heure.

L'imposition d'un effort à l'animal est donc d'une grande utilité sur le plan clinique et s'avère nécessaire à l'établissement d'un pronostic. Elle permet de jauger le degré de décompensation du myocarde et d'évaluer les chances d'un succès thérapeutique.

Quelquefois, cette méthode était inutile, étant donné la gravité des symptômes constatés d'emblée sur l'animal au repos.

3°- Symptômes cliniques graves

a) Le syndrome cardio-pulmonaire :

C'est celui d'une cardiopathie par insuffisance, lorsque le myocarde s'étant d'abord hypertrophié pour contrebalancer les surpressions engendrées par la parasitose, se distend et présente une dilatation irréversible du ventricule.

Cette phase de décompensation marquée par un effet chronotrope positif et l'apparition de souffles valvulaires, entraîne surtout des troubles de stase (55). L'atteinte des poumons engendre de la dyspnée, de la toux sèche, quinteuse, fréquemment émétisante, et révèle à l'auscultation des râles crépitants, souvent difficiles à discerner. L'animal rejette un exsudat spumeux avec quelquefois des débris de filaires ou même un ver adulte entier. Au terme de ces quintes de toux, il est épuisé et ses muqueuses sont cyanosées. La mort survient souvent lors de ces accès.

La cardiopathie entraîne une congestion rénale et parallèlement aux troubles cardio-pulmonaires, nous avons toujours observé des troubles urinaires : l'urine, émise en petite quantité, est très dense et colorée.

Nous avons pu relever ce syndrome chez de nombreux chiens, et à ce stade, l'instigation d'un traitement symptomatique ou destiné à tuer les vers adultes était très aléatoire.

b) Les symptômes nerveux :

Nous avons constaté des troubles nerveux chez quelques chiens, et à cette époque, nous avons incriminé des manifestations épileptiques ou pseudo-épileptiques du type Bravais-Jackson. Devant l'inefficacité des thérapeutiques instituées, à base de phénobarbital (GARDENAL - N.D.) ou de primaclone (MYSOLINE - N.D.), nous nous sommes tournés vers d'autres étiologies possibles et notamment vers des troubles d'anémie cérébrale et d'œdème dûs à une circulation sanguine perturbée par les filaires. Cette possibilité avait été mentionnée par plusieurs auteurs (46, 149). Les guérisons obtenues après destruction des vers adultes nous ont donné raison.

Observations

Le chien S48, du type Basset, 7 ans, nous a été amené à notre consultation en février 1975. L'animal présentant ordinairement un habitus normal, tombait soudainement plusieurs fois par semaine et à des intervalles tout à fait irréguliers, mais succédant toujours à des périodes d'activité. Le chien, inconscient durant une dizaine de secondes, se relevait en titubant et reprenait en quelques minutes une démarche normale.

Nous avons eu la chance d'observer deux de ces périodes " comateuses". Nous n'avons pas constaté de contractions musculaires, de ptialisme, ni de nystagmus. Seuls les mouvements respiratoires s'accéléraient de façon notoire.

Nous avons soumis ce sujet à un traitement à base de Primaclone (MYSOLINE - N.D.) à la posologie de 70 mg par kilo., administré en deux prises quotidiennes. Nous n'avons obtenu aucune rémission des " crises ". Le chien, traité à l'aide de thio-acétarsamide de sodium ou Caparsolate de sodium (N.D.) aux doses de 2,2 mg/kg, deux fois par jour, deux jours de suite, par voie intraveineuse, a vu ses pertes de connaissance s'espacer pour disparaître définitivement 34 jours après. Ce délai correspondant à la destruction et l'élimination de la majeure partie des filaires adultes, tend à confirmer l'étiologie parasitaire des symptômes observés.

D'autres manifestations nerveuses ont guéri de la même façon. Il s'agissait d'hémiplégies constatées sur les chiens S26 et S61.

Sur les trois sujets, ces symptômes dominaient par rapport aux troubles cardio-vasculaires. Les trois chiens, approximativement du même âge (7-8 ans) présentaient des signes d'insuffisance cardiaque, augmentant peu lors d'exercices. D'autre part, les pertes de connaissance ou les manifestations d'hémiplégies suivaient toujours un effort peu violent mais soutenu, ou une excitation manifeste (partie de chasse pour S26 et S61).

c) Syndrôme intestinal :

La diarrhée sanguinolente a été décrite par quelques auteurs (55) et certains la signalent constamment, en même temps que les troubles cardio-vasculaires ou nerveux.

Il est certain que la filariose, entraînant des troubles de congestion intestinale, associés à de l'hypertension portale, puisse entraîner de la diarrhée, mais ce désordre digestif n'apparaît que dans les stades ultimes de la parasitose ou dans le syndrome cave. Toutes les diarrhées hémorragiques que nous avons eue à soigner aux Nouvelles-Hébrides ont cédé à l'administration simultanée de tétrachloréthylène (DIDAKENE SPECIA) et de dérivés quinoléiniques (BINOXOL - N.D.).

Elles étaient occasionnées par des nématodes intestinaux dont les plus actifs étaient sans nul doute Trichuris vulpis et Ankylostomum caninum, retrouvés très fréquemment à la faveur d'autopsies.

Ces syndrômes ou ces troubles d'organes isolés, constatés dans la filariose cardio-vasculaire, évoluent plus ou moins chronologiquement. Ils ont pu être classés selon trois phases (98).

- Celle où l'on ne rencontre aucun signe clinique
- Celle comprenant des signes modérés (ex.- toux légère).
- La phase chronique avancée avec de nombreux signes cliniques graves.

Toutefois, il nous a été donné de constater l'absence de signes cliniques annonciateurs, et une maladie soudaine que les auteurs ont dénommée " syndrome cave ".

C - EVOLUTION BRUTALE : LE SYNDROME CAVE

Il se manifeste sur des chiens encore jeunes surtout âgés de trois à cinq ans (98). L'attaque est si brutale que la mort peut survenir en 12 à 72 heures. Les chiens présentent de l'asthénie soudaine, avec anorexie, albuminurie (160) et hémoglobinurie. Ce signe est considéré par R.F. Jackson (98) comme pathognomonique. Selon cet auteur, on note un coeur " frappé " avec absence de souffle, de la polypnée et de la toux. Le taux d'urée sanguine est très élevé et les tests hépatiques notablement perturbés, ce qui dénote une grave atteinte des cellules du foie. L'ascite est souvent absente. L'examen nécropsique met en évidence dans le coeur droit une masse de vers qui envahit les veines caves antérieures et postérieures, quelquefois jusqu'à la jugulaire et à la veine iliaque commune.

De ce syndrome cave, nous avons observé plusieurs dizaines de cas, et nous avons pu faire les mêmes remarques.

Invariablement, nous avons noté de l'hémoglobinurie et une élévation du taux d'urée sanguine. Des analyses pratiquées gracieusement par le laboratoire de l'Hôpital français nous ont fourni des taux avoisinant 2,6 g/litre de sang (Test à l'uréase), ce qui laisse à prévoir le peu de chances que nous avons, de guérir de tels sujets.

L'autopsie nous révélait toujours le même type de lésions et nous en donnons un exemple :

Le 8 octobre 1975, un chien de 6 ans, S69, issu de croisement de Fox-Terrier à poil dur, de robe beige,, nous est présenté car il manifeste une asthénie profonde et selon les dires du propriétaire, il " urine rouge ". L'animal meurt sur la table de consultation immédiatement après que nous lui ayons fait un prélèvement de sang pour comptage des microfilaires. L'autopsie immédiate nous fournit les renseignements suivants :

- Cyanose des muqueuses.
- A l'ouverture de la cavité abdominale : écoulement d'un peu de liquide péritonéal teinté de sang.
- Vacuité relative de l'intestin, mais estomac replet.
- Congestion rénale bilatérale.
- Réplétion vésicale. Urine brune. Hémoglobinurie.
- Cirrhose hépatique hypertrophique avec réplétion vésiculaire marquée.
- Coeur en diastole, présentant une hypertrophie décompensée.
- Bouchons de filaires adultes dans les veines caves, surtout la veine cave inférieure, les hiles et les artères pulmonaires. On dénombre au total 58 vers adultes, dont 35 femelles.
- Foyer d'emphysème pulmonaire. Dilatation des artères pulmonaires avec amincissement des parois. Présence de thrombus dans les ramifications de ces vaisseaux.

Ce tableau nécropsique concorde avec la plupart des observations faites par différents auteurs (4, 85, 101, 160, 196, 201, 208).

D'après Jackson (98), la soudaineté de l'apparition du syndrome cave, sa présence dans les zones de haute enzootie, le fait qu'il atteigne des chiens relativement jeunes et que ces animaux hébergent un grand nombre de vers, suggère l'action d'une infestation massive dans un court intervalle de temps. Ces conclusions soulèvent le problème de l'immunité acquise dans la filariose, maladie naturelle. Si les différentes tentatives d'immunisation active n'ont donné que des résultats médiocres (6, 129, 134, 147, 142), nous sommes forcés de reconnaître avec OTTO, G.F. (98) qu'il existe bien un " phénomène immun ". Cet auteur remarque que dans les zones de haute enzootie, on trouve fréquemment des chiens de 18 mois abritant 50 vers adultes. Si l'on tenait compte d'une reproduction régulière, ces sujets hébergeraient 200 vers à 6 ans et plus de 300 vers à 10 ans. En fait, il est rare de trouver plus de 60 vers chez des vieux chiens atteints de filariose chronique.

Il faut admettre qu'un phénomène immun se développe, vraisemblablement dû aux produits du métabolisme des vers (produits de sécrétion et d'excrétion des larves infestantes), et que chez certains sujets, cette immunité est débordée par le taux élevé d'infestation qui détermine l'apparition du syndrome cave. La découverte du véritable antigène stimulant apporterait une arme nouvelle de lutte contre la Dirofilariose.

D - LOCALISATIONS ERRATIQUES

Aux Nouvelles-Hébrides, nous n'avons pas observé de localisations erratiques en ce qui concerne *Dirofilaria immitis*, tant à l'état adulte qu'à l'état larvaire. Nous n'avons pas de laboratoire d'histologie à notre disposition, et nous n'avons relevé aucune lésion telle qu'en ont décrit quelques auteurs (18, 20, 46, 149, 181).

Schnelle (181) découvre *Dirofilaria immitis* dans la chambre antérieure de l'oeil d'un Setter irlandais de 4 ans. Le nématode extrait était un mâle immature de 12 cm.

Ce même auteur, s'interrogeant sur l'étiologie de kystes interdigités abcédés, chez un Colley de 3 ans, isole au milieu d'un pus flocculeux une femelle immature de l'espèce *Dirofilaria immitis*.

D'autres localisations ont été signalées, telles la lumière de la carotide interne chez un chien de 7 ans (149).

Quoi qu'il en soit, ces descriptions sont rares, et ne constituent qu'une exception curieuse de la pathologie de la Dirofilariose.

Ce chapitre relatif au dépistage et à la clinique de la filariose cardio-vasculaire nous permet de tirer quelques conclusions :

Même si les méthodes proposées paraissent insuffisantes ou trop simples, vis-à-vis des moyens plus sophistiqués (21, 31, 44, 106, 107, 133, 148, 154, 161, 172, 175, 178, 19, 72, 92), elles ont eu le mérite de nous apprendre qu'il n'existe pas obligatoirement de proportionnalité entre le nombre de vers adultes vivant dans le coeur du chien, et la gravité des symptômes extériorisés par cet animal. De même, on ne peut à coup sûr déterminer la relation entre le nombre de

microfilaires découvertes lors d'examens hématologiques et le nombre d'adultes parasitant le coeur. Cette constatation nous a conduit à réserver notre pronostic quant au résultat des traitements visant à débarrasser les chiens de leurs parasites.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I.- GENERALITES SUR LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE DE LA DIROFILARIOSE

Nous envisagerons uniquement le traitement médical de la Dirofilariose, en excluant la cure chirurgicale mise au point par plusieurs auteurs (98, 1, 93, 102, 119, 169, 207). Ce traitement, ainsi que la prophylaxie, visent à détruire trois formes parasitaires : le nématode adulte, vivant dans le coeur droit; la microfilaire, circulant dans tous les vaisseaux de l'organisme et enfin la larve infestante évoluant dans différents tissus.

A - TRAITEMENT

Nous nous attacherons à l'énumération des drogues actives contre les microfilaires ou les vers adultes.

1°- Destruction des microfilaires

Grâce à de nombreux essais pharmacologiques, plusieurs substances ont été reconnues douées de propriétés microfilaricides. En tête, nous trouvons la di-éthyl-carbamazine.

a) La diéthyl-carbamazine

Il s'agit de la 1-diéthyl-carbamyl, 4-méthyl pipérazine commercialisée sous forme de citrate avec des dénominations particulières aux différents pays (NOTEZINE Spécia ou 3799 R.P., CARICIDE, BANOCIDE...). Ce médicament est présenté sous forme de comprimés dosés à 0,10 g, très solubles dans l'eau et l'alcool.

Les propriétés antifilariennes ont été découvertes en 1947, par des expérimentateurs travaillant sur la filaire du rat du coton : *Litosomoïdes carinii* (88).

Depuis, de nombreux cliniciens ont indiqué l'action microfilaricide de cette substance (11, 30, 83, 162, 40, 137). On l'emploie chez l'homme à la dose de 6 mg/kg et par jour, dix jours de suite avec des alternances de repos thérapeutique de 10 jours.

Cette posologie permet chez le chien la destruction de 90 % des larves circulantes, mais les 10 % restant ne sont éliminés que par des concentrations médicamenteuses au moins égales à 20 mg/kg. Il est préférable de répartir ces doses en deux prises quotidiennes, et de pratiquer une cure de 10 jours successifs à la posologie de 20 mg/kg.

La diéthyl-carbamazine est un très bon agent microfilaricide mais possède deux inconvénients notables :

- une relative intolérance digestive qui provoque fréquemment des vomissements.
- un risque de réaction générale due à la destruction soudaine des larves qui provoque un choc anaphylactique et peut entraîner la mort du sujet traité (115).

Pour pallier le premier inconvénient, on peut faire manger légèrement le chien, immédiatement après l'administration médicamenteuse.

Pour éviter les chocs histaminiques, il est quelquefois prudent de commencer par de petites doses, et d'augmenter progressivement celles-ci jusqu'au seuil thérapeutique.

Après un traitement bien conduit, les microfilaires ne réapparaissent qu'après un délai de 10 jours (30) à 3 mois (55, 162) selon les auteurs.

Le mode d'action de la diéthyl-carbamazine, a été longtemps mystérieux. Cette substance n'exerce aucun effet in vitro (28).

Les expériences de Hawking, Sewell et Thurston (83) et d'autres auteurs (27, 209) ont apporté un peu de lumière sur ce point, bien qu'elles concernent *Litosomoïdes carinii* et *Loa loa*.

Les microfilaires sont collectées dans le foie quelques minutes après que la diéthyl-carbamazine ait atteint le courant sanguin.

Si l'on pratique des coupes histologiques du foie 60 minutes plus tard, 60 % des microfilaires apparaissent entourées de phagocytes. 24 h.00 après ces microfilaires montrent une désintégration évidente.

La diéthyl-carbamazine est rapidement métabolisée et excrétée surtout par voie urinaire, sous forme non dégradée (15 %) mais aussi sous forme de diéthyl-carbamyl-pipérazine (5 %), de méthyl-pipérazine (5 %), de pipérazine (6 %) et de produits non identifiés (60 %). Aucun de ces dérivés ne possède d'action microfilaricide in vitro.

Hawking (83) considère que la diéthyl-carbamazine agit comme une opsonine, provoquant la destruction des larves par les cellules du système réticulo-endothélial. La soudaine " reconnaissance " des microfilaires en tant que sujet étrangers serait due à une modification des charges électriques membranaires.

Quoi qu'il en soit, il paraît contre-indiqué d'associer à la diéthyl-carbamazine des substances antihistaminiques ou des corticoïdes qui possèdent un effet inhibiteur à l'encontre du système réticulo-endothélial. Des stimulants tels que la vitamine C sont par contre convenables.

b) L'iodure de dithiazamine (ou iodure de diéthylthiodicarboeyanine)

Aux U.S.A., la diéthyl-carbamazine n'est pas recommandée pour la destruction des microfilaires. On lui préfère l'iodure de dithiazamine, seule substance approuvée par la " Food and Drug Administration." (100).

Il s'agit d'une matière colorante commercialisée sous l'appellation DIZAN, et active contre certains nématodes à la dose de 22 mg/kg de poids vif (98).

Pour la destruction des larves de *Dirofilaria*, on l'administre généralement à la dose de 6,5 mg/kg et ce, durant une semaine. On pratique alors un examen hématologique qui s'avère généralement négatif. En cas d'insuccès, on recommence un traitement à la dose de 11 mg/kg mais pendant une durée inférieure à 10 jours.

Cette substance n'est en effet pas dénuée de toxicité. On observe souvent après son administration des vomissements et de la diarrhée, et des doses de 12 mg/kg peuvent provoquer ou aggraver des lésions glomérulaires chez les chiens néphritiques. Malgré tout, c'est un bon médicament microfilaricide.

c) Les stibiés :

Les dérivés organiques d'antimoine ont donné quelques résultats lors des essais de destruction larvaire de *Dirofilaria immitis*. L'efficacité de ces produits a été démontrée dès 1943 par Culbertson (45). Il existe de nombreuses présentations ayant toutes plus d'inconvénients que d'avantages.

- Le Néostibosane (ou Stibosamine = 693 B), dérivé pentavalent est le produit le plus satisfaisant. Après un mois de traitement à la dose totale de 10 g, 75 % des patients sont débarrassés des microfilaires.

- Le Néostam, pentavalent, est très actif mais produit de trop sévères réactions chez le sujet traité.

- L'Uréastibamine, pentavalente se signale surtout par une toxicité hépatique notoire.

- Le Stibanose, pentavalent, est certainement un des dérivés les moins toxiques parmi la série, mais possède peu de propriétés microfilaricides.

- Le Stibophen (FOUADINE - N.D. WINTHROP), dérivé trivalent peut être utilisé pour la destruction des microfilaires (98, 45, 210, 130, 176, 177).

Il est relativement toxique pour le foie et les reins et possède une action fortement émétisante. C'est pourquoi il est nécessaire de l'administrer par voie parentérale, en injections intra-musculaires de 1 ml de la solution commerciale pour 10 kg de poids vif, chaque jour pendant trois semaines. On peut utiliser la voie intra-veineuse en injectant les mêmes doses 15 jours de suite.

L'effet des antimoniaux est cumulatif. Ces substances se concentrent dans le foie, la thyroïde, les parathyroïdes, la peau et le tissu lymphatique (45), mais l'excrétion est très rapide. 90 % de la dose injectée apparaît dans les fèces et surtout dans l'urine en 12 heures, les 10 % restant étant éliminés très lentement.

L'effet microfilaricide est très moyen et des auteurs ont mis en évidence une légère destruction des vers adultes, et surtout une stérilisation des femelles qui subissent une nécrose ovarienne (7, 16).

Les risques de tels traitements ont entraîné leur abandon au profit de thérapeutiques plus sûres telles que celles inventoriées ci-dessus.

- L'Antimoine 3-tris (mercaptosuccinate de lithium) (ANTHIOMALINE 110 L.R.P.), dérivé trivalent, contenant du soufre dans sa molécule et de ce fait moins toxique, est néanmoins mal toléré chez le chien. Il faut administrer trois grammes répartis sur deux semaines de traitement, et à doses progressives. La voie parentérale (intra-musculaire) est obligatoire.

Ce n'est pas un bon microfilaricide, de même que le TARTAREMETTIQUE trop toxique, ou le MELARSEN-OXYDE contenant de l'arsenic. Il faut donner 1 g. de ce dernier en 15 jours. Quelques cas d'encéphalites iatrogènes ont été signalés (45).

Un des meilleurs dérivés stibiés serait l'antimonyl-pyrogallol-sulfonate de sodium employé à la dose de 3 mg/kg, par voie sous-cutanée, durant 15 jours.

Selon KUME (112, 113), cette substance serait plus efficace que la diéthyl-carbamazine.

En conclusion, tous les dérivés antimoniaux ne semblent pas malgré quelques recherches précises (23) constituer des armes efficaces de destruction des microfilaires, à l'exception peut-être de l'antimonyl-pyrogallol-sulfonate de sodium.

d) La Thiodiphénylamine :

Stéphanopoulo et Mauré signalent la possibilité d'utilisation de la thiodiphénylamine comme agent microfilaricide (187).

L'administration per os de cette substance permet de réduire le taux de larves circulantes sans toutefois stériliser totalement le milieu sanguin.

De tous les corps chimiques énumérés ci-dessus, il semble que la diéthyl-carbamazine, ainsi que l'iodure de dithiazamine soient les deux meilleurs. Nous n'avons pas utilisé le second en clinique, mais la diéthyl-carbamazine a été l'agent thérapeutique que nous avons d'abord le plus largement employé.

2°- Expériences personnelles

De septembre à décembre 1974, nous avons institué un traitement systématique de presque tous les chiens soumis au dépistage et chez lesquels nous avons découvert l'existence de microfilaires dans les prélèvements sanguins.

Le type de médicament utilisé a été la diéthyl-carbamazine-1 méthyl-4 pipérazine (à l'état de citrate) (3799 R.P.) commercialisé par la Société Parisienne d'Expansion chimique "SPECIA" sous la dénomination " NOTEZINE ". Cette substance est présentée sous forme de comprimés dosés à 0,10 g en tubes de 20 unités.

Nous avons choisi comme sujets les chiens S8 à S28 qui présentaient en moyenne un taux d'infestation larvaire élevé (voir tableau XX). Nous avons administré à ces animaux une dose totale quotidienne de 20 mg par kilo, répartie en deux fois dans une journée. Le traitement était poursuivi à cette posologie pendant 18 jours consécutifs, puis on procédait à un examen de sang. Pendant les premiers jours du traitement, l'animal était constamment surveillé et nous était présenté à la moindre manifestation suspecte. Devant la relative violence des réactions aux

prises médicamenteuses, et en suivant l'avis de certains auteurs, et surtout de nos prédécesseurs, nous donnions le quart de la dose recommandée le premier jour, puis la demi-dose le second, puis les trois-quarts le troisième jour pour continuer à dose normale pendant dix jours.

Nous n'avons adjoint à ces traitements aucune substance corticoïde ou antihistaminique d'emblée, nous réservant la possibilité de les employer en cas d'incident.

A la fin du traitement (11° au 15° jour), un examen de sang était effectué et les microfilaires dénombrées. On utilisait alors la méthode d'observation simple employée lors des dépistages et, en cas de résultat négatif, la méthode de Knott.

Nous avons rassemblé les résultats de ces essais dans le tableau XXII que l'on comparera au tableau XX afin de démontrer l'efficacité de la méthode.

Commentaires.

Sur 20 sujets traités, 5 sont morts suite à l'administration de Notézine. Cette substance présente donc un danger certain aux doses préconisées. Elle entraîne un certain nombre de réactions dont les plus fréquentes sont les vomissements et la diarrhée, suivies, moins souvent de parésie et d'oedème de la face. Ce dernier siège surtout aux lèvres supérieures et simule une réaction identique à celles occasionnées par une piqûre d'insecte ou de reptile.

L'autopsie des animaux morts n'a révélé qu'une forte congestion hépatique et intestinale. Sur les chiens présentant ces réactions générales, on notait très souvent une hyperthermie modérée (39°5). Afin d'atténuer les manifestations observées, on a eu recours à l'injection intraveineuse de corticoïdes à raison de 4 mg de phosphate sodique de dexaméthasone (SOLUDECADRON M.S.D.) toutes les 12 heures, et de prométhazine (PHENERGAN Spécia) par voie intramusculaire. On a corrigé les syndrômes de déshydratation au moyen d'injections de sérum salé isotonique par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

On a noté également des réactions d'intolérance gastrique à la Notezine. Les chiens vomissaient généralement 5 à 10 mn après la prise médicamenteuse. Pour pallier cet inconvénient, nous avons fait boire 10 minute avant l'administration des comprimés, une cuiller à dessert de métoclopramide (PRIMPERAN Delagrangé) et nous avons fait suivre la prise des comprimés, de l'ingestion d'une petite quantité de nourriture.

Lorsque les réactions générales ou locales ne sont pas mortelles et que la totalité de la dose de Notezine est administrée pendant 10 jours consécutifs, on assiste à une destruction totale des microfilaires et à la stérilisation du milieu sanguin.

Les échecs totaux ou relatifs enregistrés sont dûs vraisemblablement à l'insuffisance des doses utilisées, soit que le propriétaire n'applique pas les directives (chien S₁₉) ou que l'animal, en vomissant, rejette les comprimés plusieurs jours de suite (chiens S₁₃, S₁₈, S₂₈).

En conclusion, la diéthyl-carbamazine, bien que très efficace dans la destruction des microfilaires de Dirofilaria immitis, s'avère d'un emploi trop délicat pour être prescrite systématiquement, sauf peut-être lorsque le taux de microfilaires circulantes est très bas (les chiens ayant bien supporté des doses fortes d'emblée présentaient moins de 900 microfilaires par ml de sang).

TABLEAU XXII

Observations relatives à une vingtaine de chiens traités à la NOTEZINE SPECIA

Chien N°	Conduite du traitement	Observations	Résultats
S.8,4 ans 170 Mf/goutte	Dose totale d'emblée	2ème jour : vomissements, inappétence, diarrhée, tachycardie Puis R.A.S.	0 Mf
S.9,9 ans 600 Mf/goutte	Dose totale d'emblée	2ème jour : vomissements, diarrhée, parésie, polydypsie 3ème jour : MORT	Mort
S.10 9,5 ans + 600 Mf	Dose totale d'emblée	2ème jour : dyspnée, tachycardie, quelques vomissements Administration de corticoïdes et phénergan 6ème jour : vomissements	0 Mf.
S.11 8 ans 95 Mf.	Dose totale d'emblée	3ème et 4ème jour : asthénie et inappétence	0 Mf.
S.12 5,5 ans 320 Mf/Gtte.	1/4, 1/2, 3/4 de dose Puis dose totale	2ème jour : asthénie, oedème de la face. Administration de corticoïdes et d'antihistaminiques 9ème et 10ème jours : vomissements	0 Mf.
S.13,3 ans 5 Mf/Gtte	Dose totale d'emblée	6ème, 8ème, 9ème et 10ème jours : vomissements suivant la prise de NOTEZINE	2 Mf/goutte de
S.14,7 ans + 600 Mf	1/4, 1/2, 3/4 de dose Puis dose totale	2ème jour : diarrhée sanguinolente, paralysie, tachycardie Injections de corticoïdes et phénergan 3ème jour : MORT	MORT
S.15,6,5 ans 325 Mf/Gtte	1/4, 1/2, 3/4 de dose Puis dose totale	4ème jour : vomissements, oedème de la face. Injections de corticoïdes et phénergan 8ème jour : vomissements	0 Mf.
S.17, 6 ans 400 Mf/Gtte	1/4, 1/2, 3/4 de dose puis dose totale	3ème jour : vomissements, diarrhée, parésie. Injections de corticoïdes + Phénergan - 5ème jour : mort	MORT
S.18,3,5 ans 15 Mf/Gtte	Dose totale d'emblée	2ème jour : légère diarrhée 6ème au 10ème jour : vomissements des comprimés	4 Mf/goutte
S.19,5,5 ans 420 Mf/Gtte	1/4, 1/2, 3/4 de dose puis dose totale	Aucune réaction	360 Mf/Gtte de s
S.20, 4 ans 270 Mf/Gtte	1/4, 1/2, 3/4 de dose puis dose totale	3ème jour : diarrhée noirâtre, parésie, oedème de la face Administration de corticoïdes et de phénergan 6ème jour : vomissements	0 Mf.
S.21 12 ans 370 Mf/Gtte	1/4, 1/2, 3/4 de dose puis dose totale	2ème jour : vomissements, injections de corticoïdes et de phénergan. 3ème jour : nausées et diarrhée 4ème jour : diarrhée	0 Mf.
S.22, 3 ans 155 Mf/Gtte	1/2, 1/2 dose puis dose totale	3ème jour nausées 9ème et 10ème jours : vomissement des comprimés	0 Mf.
S.23, 10 ans + 600 Mf.	1/4, 1/2, 3/4 de dose puis dose totale	3ème jour : MORT brutale après émission de diarrhée sanguinolente	MORT
S.24, 8,5 ans + 500 Mf.	1/4, 1/2, 3/4 de dose dose totale	2ème jour : nausées 3ème et 4ème jours : vomissements et diarrhée + prurit Injection de corticoïdes et phénergan	0 Mf.
S.25, 3 ans 25 Mf/Gtte	Dose totale d'emblée	6ème et 8ème jours : vomissement des comprimés	0 Mf.
S.26, 7 ans 600 Mf/Gtte	1/4, 1/2, 3/4 de dose puis dose totale	3ème jour : diarrhée + oedème de la face. Injection de corticoïdes + phénergan. 4ème jour = diarrhée + parésie	0 Mf.
S.27, 9 ans + 600 Mf.	1/4, 1/2, 3/4 de dose puis dose totale	2ème jour : vomissements, tachycardie, inappétence 3ème jour : MORT	MORT
S.28, 5 ans 480 Mf/Gtte	1/4, 1/2 dose puis dose totale	4ème jour : diarrhée légère 6ème au 10ème jour : vomissements fréquents des comprimés	3 Mf/Gtte de s

3°- Destruction des vers adultes

a) Revue des principaux médicaments actifs

Nous envisagerons successivement plusieurs substances dont l'action filaricide a été reconnue, en précisant quelques modalités d'emploi et en évaluant leur efficacité.

a₁ - La diéthyl-carbamazine

Ce médicament, dont nous avons testé les propriétés microfilaricides a été employé par certains auteurs pour la destruction des parasites adultes (212, 11, 88). Quelques uns ont obtenu des résultats appréciables, en utilisant des doses trois fois plus élevées (60 mg/kg et par jour) que celles employées pour tuer les larves. L'intolérance relative de la diéthyl-carbamazine oblige à abandonner cette substance au profit de composés mieux supportés.

a₂ - Les antimoniaux

Les dérivés stibiés, outre une action microfilaricide relative, possèdent des propriétés qui les rendent utilisables pour tuer les filaires adultes localisées dans le coeur.

Les expériences de destruction de nématodes adultes ont porté surtout sur la filaire du rat du coton : Litosomoïdes carinii (45). Culbertson a montré que la parasite était tué en deux semaines après un traitement intensif avec le Néostibosane et le Néostam (cf. ci-dessus). On assistait à la désintégration du ver dans son gîte ordinaire : la plèvre.

Plus tard, Hawking (75) a démontré la totale efficacité du composé 693 B ou Stibosamine (qui n'est autre que le Néostibosane ou p. amino-phényl stibonate de siéthyl-amine) dans le traitement de la filariose humaine à Wuchereria bancrofti.

En ce qui concerne les Nématodes adultes de l'espèce Dirofilaria immitis, ces vers sont plus ou moins sensibles aux dérivés que nous avons décrits à propos de la destruction des microfilaires (cf. ci-dessus). Sans revenir sur les propriétés des différents produits, signalons que le Stibsol (25) et le Néo-antimosane (= FOUADINE) (210, 176, 177), sont les seuls dotés d'une action pathologique sur les filaires adultes. Ces deux substances entraînent des lésions nécrotiques des ovaires des nématodes femelles (7, 16).

Malgré tout, la toxicité des dérivés stibiés fait que les praticiens leur préfèrent des médicaments d'un maniement moins délicat.

a₃ - Les arsenicaux

Les dérivés de l'arsenic sont, sans aucun doute, les meilleures médications actives sur Dirofilaria immitis adulte. Ils ont été employés dès 1923 (144) pour la lutte contre Wuchereria bancrofti, puis en 1940 par Hawking (74). Otto et Maren (151, 152, 153) ont en 1947, fourni les modalités d'emploi d'une substance arsenicale en vue de la destruction de Dirofilaria immitis.

Le p. bis-carboxyméthyl-mercapto-arsino-benzamide est le phényl-arsenoxyde de benzamide, employé sous la forme de composé thioglycollé appelé thio-acétarsamide ou arsénamide. Cet arsenical est stable en solution aqueuse et présenté en flacons dosés à 1 % (CAPARSOLATE de SODIUM, Diamond Laboratories, Des Moines, Iowa ou ABBOT Laboratories, CRONULLA, N.S.W. - Australia). Il est très irritant pour le tissu conjonctif et du fait qu'il puisse occasionner de sévères phlébites ou péri-phlébites, doit être injecté par voie intra-veineuse stricte.

La dose recommandée pour tuer les filaires adultes a été d'abord de 0,2 ml par kg, de la solution à 1 %. soit une dose d'arsenic de 0,4 mg par kg (117, 51, 151, 152, 153) injectée quotidiennement pendant 15 jours.

Puis, on a cherché à raccourcir la période de traitement en employant la méthode dite " des 3 jours " (118, 184).

Enfin, un traitement limité à deux jours a reçu la faveur de plusieurs auteurs et a été largement mis en oeuvre en pratique (98, 100, 62, 168, 33) avec quelques modifications éventuelles (37). Il consiste en l'administration intra-veineuse de 2,2 mg/kg soit 0,22 ml par kg de la solution commerciale, 2 fois par jour, à 6 heures d'intervalle, pendant deux jours. L'effet immédiat est une décharge de toutes les microfilaires puis une destruction lente des nématodes adultes, allant de quelques heures à plusieurs mois.

La mort des parasites est suivie de leur accumulation dans les branches des artères pulmonaires. L'obstruction de celles-ci provoque une toux chronique et intermittente pendant une à plusieurs semaines, ou des réactions emboliques plus sérieuses.

On peut pallier ce risque en réduisant l'exercice du sujet au maximum, durant un ou deux mois, et en employant des corticoïdes ou des thérapeutiques ioniques associées à des protecteurs hépatiques. On devra s'abstenir de toute tentative de destruction des microfilaires durant 6 semaines après l'administration de l'Arsénamide.

Un autre dérivé arsenical utilisé est le chlorhydrate de dichlorophénarsine ou " Filarsène " (9, 117, 113).

Ce produit est administré par voie veineuse, à la posologie de 1 mg d'arsenic par kg, 3 jours consécutifs.

On assiste à la mort des nématodes adultes dans les 10 jours qui suivent ce traitement.

Les risques encourus sont les mêmes que ceux entraînés par le Caparsolate, mais ils sont augmentés du fait de la plus grande rapidité de destruction des vers, et en raison de la dose totale d'arsenic injectée, bien supérieure à celle des autres arsenicaux.

On peut employer enfin, le chlorhydrate d'oxophenarsine ou " MAPHARSEN " contenant 18 % d'arsenic (9).

Ce sel est injecté par voie intraveineuse, à raison de 0,39 mg/kg 15 jours de suite. Cette thérapeutique filaricide est moins brutale que les deux précédentes et en moyenne, mieux supportée, mais la multiplicité des injections est un frein à son usage en pratique quotidienne.

En conclusion, la thérapeutique arsenicale est efficace contre les filaires adultes, malgré les risques de réactions emboliques et quelquefois anaphylactiques dûs à la lyse des parasites.

a₄ - Thérapeutiques récentes

Nous signalerons la découverte récente de l'effet synergique d'un composé arsenical (F 151) et d'un composé de benzimidazole (HOE 33258) employés dans les proportions respectives de 1 mole pour 2 moles. Le produit synergique est injecté en une dose unique, par voie sous-cutanée, à raison de 3 à 41,5 mg/kg.

En une semaine, la plupart des parasites adultes sont tués et colorés en jaune par le produit (62).

b) Expériences personnelles

Lors de notre arrivée aux Nouvelles-Hébrides, aucun traitement destiné à tuer les vers adultes n'avait été institué auparavant. Seuls la Fouadine et le Filarsène avaient été employés, mais de façon discontinue et à des doses trop faibles.

Nous nous sommes procuré du Caparsolate de Sodium auprès du Laboratoire Abbott, à Cronulla (New South Wales) en Australie.

Nous avons, sur une série de dix chiens, injecté le caparsolate aux doses préconisées, soit 2,2 mg/kg de poids vif, à raison de deux injections espacées de 6 heures, deux jours de suite.

Les animaux, mis à l'attache, avec un exercice limité pendant 3 semaines, étaient surveillés, et on notait les réactions consécutives au traitement.

Observations

Chien N° S16 - 4 ans - Dyspnée d'effort

Avant traitement : 250 microfilaires/goutte de sang.

Traitement : pas de réaction notable.

DU 5° au 15° jour, asthénie, toux chronique, vomissement de spumosités après les quintes, avec présence de débris de filaires ou de vers intacts, apparemment morts.

Amélioration du 15° au 20° jour, puis reprise de l'activité normale le mois suivant. Disparition de la dyspnée d'effort. 30° jour : nombre de microfilaires par goutte de sang : supérieur à 400.

Chien N° S34 - 9 ans - symptômes d'insuffisance cardiaque augmentée au moindre effort.

Avant traitement : 400 microfilaires/goutte de sang

Traitement : abatement profond et bradypnée suivant les injections.

Le 3° jour : dyspnée importante et cyanose des muqueuse. Toux violente, émétisante. Corticoïdes intra-veineux + Vitamine C.

Du 5° au 12° jour, légère amélioration mais toux chronique.

Le 14° jour, dyspnée, cyanose. Corticoïde et Vitamine C.

Au 16° jour, amélioration puis guérison avec nouvel accès fugace de toux au 31° jour.

30° jour : plus de 500 microfilaires par goutte de sang.

Chien N° S35 - 7 ans 1/2 - Asthénie, dyspnée légère suivant un effort.

L'animal a été traité un an auparavant au Caparsolate, à doses convenables, par un médecin.

Avant traitement : pas de réaction notable.

Quelques quintes de toux la 2° semaine puis habitus normal.

30° jour : 63 microfilaires par goutte de sang.

Chien N° S36 - 4 ans - 280 microfilaires/goutte de sang

L'animal présente une asthénie marquée, succédant aux parties de chasse.

Traitement : forte diarrhée et vomissement au 2° jour.

Traités par injections de sérums salé et glucosé et de la méthionine.

Pas de réaction notable ensuite, sauf quelques accès de toux quelquefois émétisants. Disparition des manifestations d'asthénie.

Deux mois après, en mars 1975, l'animal fait une hémorragie mortelle accidentelle. L'autopsie pratiquée deux heures après révèle l'existence de deux jeunes filaires femelles immatures de 6 et 8 cm.

Au 30° jour, on trouvait 360 microfilaires/goutte de sang.

Chien N° S37 - 5 ans - 30 à 40 microfilaires/goutte de sang

Traité irrégulièrement à la notézine.

L'animal tousse fréquemment et expulse quelquefois des débris de vers.

Traitement : pas de réaction notable.

Toux chronique intermittente avec un accès au 22° jour, nécessitant l'administration de corticoïdes, de Vitamine C et d'un mélange ATP-heptaminol injecté avec du sérum glucosé.

Puis amélioration et guérison avec reprise d'activité normale.

Au 30° jour : 330 microfilaires par goutte de sang.

Chien N° S38 - 7 ans - Plus de 600 microfilaires/goutte de sang

Asthénie, dyspnée au moindre effort, toux quinteuse.

Traitement : pas de réaction

AU 4° jour, symptômes d'insuffisance cardiaque. Oligurie. Administration d'ouabaine, de sérum glucosé isotonique et de camphotamide-fructose.

Mort dans la nuit du 6° jour.

A l'autopsie : embolies vermineuses dans les ramifications des artères pulmonaires.

62 vers dénombrés. Aucun ne montrait signe de vie.

Chien N° S47 - 5 ans - Plus de 600 microfilaires/goutte de sang

Asthénie, toux chronique, très mauvais état général

Pelage cassant, parakératose, conjonctivite purulente

Traitement : pas de réaction.

Dès le 3° jour, quintes de toux incessantes épuisant rapidement l'animal. Administration de corticoïdes, de Vitamine C et de Camphotamide-fructose. Le 5° jour, Vitamine C + ATP-Heptaminol + Sérum glucosé isotonique.

Amélioration régulière à partir du 9° jour.

Guérison complète au bout d'un mois, avec retour à un état général très satisfaisant.

Au 30° jour, plus de 600 microfilaires par goutte de sang.

Chien S48 - 7 ans - Plus de 600 microfilaires/poutte de sang
Présenté à la consultation pour troubles nerveux pseudo-épilep-
tiques.

Traité sans succès à la Mysoline (N.D.)

Traitement au Caparsolate : pas de réaction.

Au 5° jour, toux chronique très prononcée. Symptômes nerveux les
4°, 7°, 14°, 15°, 27° jours, puis disparition des crises.

Retour à un état général satisfaisant et un habitus normal avec
disparition de la toux.

Au 30° jour, plus de 600 microfilaires par goutte de sang.

Chien S49 - 9 à 10 ans - 360 microfilaires/goutte de sang

Au moindre effort, l'animal se couche et présente une dyspnée
importante. Ulcères de la face interne des lèvres, en regard des crocs, avec présence
de pus caséux et diarrhée noirâtre chronique évoquant un syndrome urémique.

Traitement : diarrhée augmentée, vomissements.

L'animal est réhydraté et reçoit le traitement corticoïdes, sérum
glucose isotonique, Camphotamide-fructose, ATP-heptaminol en alternance.

Au 4° jour, l'état est critique, la respiration est irrégulière,
du type Cheyne-Stokes, et on note de l'oligurie. Nous décidons de surseoir au sacrifice,
et à notre grande surprise, l'état s'améliore considérablement le lendemain. L'animal
guérira au bout de 35 jours environ.

Le 30° jour, plus de 600 microfilaires par goutte de sang.

Le chien, mort accidentellement le mois suivant, à la suite d'into-
xication à la strychnine, abritait 4 jeunes filaires localisées dans l'oreillette
droite, dont 3 femelles et un mâle d'une longueur de 6 à 7 cm.

Chien S54 - 7 ans - Plus de 600 microfilaires/goutte de sang

L'animal, maigre, extériorise des symptômes d'insuffisance car-
diaque avec toux chronique, tachycardie, asthénie, oligurie, essoufflement après un
effort, si minime soit-il.

Traitement : l'animal supporte bien les deux premières injections.
Le 2° jour, il meurt subitement 10 mn après la 4° administration de Caparsolate et
subit un examen nécropsique immédiat.

Résultats de l'autopsie : découverte de 43 vers, principalement
localisés dans l'oreillette droite et le ventricule correspondant, les gros troncs
des artères pulmonaires et les veines caves.

Les plus jeunes filaires sont immobiles. Parmi les adultes, 12
présentent des mouvements normaux. On note, sous l'objectif microscopique, la présence
de nombreuses larves, " pondues " par les femelles.

Quelques nématodes sont retrouvés dans les ramifications secon-
daires des artères pulmonaires et ne manifestent aucun signe de vie.

Il apparaît, à la lumière de nos essais, que le Caparsolate,
injecté par voie veineuse à la dose de 0,22 mg/kg de poids vif deux fois par jour,
pendant 48 heures, assure la destruction des nématodes adultes à partir de la fin
du traitement, et pendant une période moyenne de 30 à 35 jours.

Le produit lui-même a été bien toléré, à l'exception d'un sujet
(S36) qui semble avoir présenté des troubles d'origine hépatique. Il nous a été
impossible de tirer des conclusions sur le cas S54.

Il est intéressant de constater que la mort des adultes est suivie
d'une décharge de microfilaires. Le taux des larves sanguicoles a en effet augmenté
très sensiblement, et même doublé dans certains cas.

Les chiens ayant manifesté le moins de réaction au traitement ont été des sujets relativement jeunes, présentant un taux de microfilaries peu élevé.

Nous pouvons conclure en notant la bonne efficacité du Caparso-late et sa relative innocuité lorsqu'il est administré précocement, à des chiens moyennement infestés. Les réactions à craindre sont de type embolique par obstruction mécanique des fines branches des artères pulmonaires, les manifestations de type histaminique étant négligeables. Le repos doit donc être de règle pendant les 30 jours suivant l'administration du produit filaricide.

4°- Médications plurivalentes

Il n'existe pas de produit permettant de détruire sûrement et sans danger pour le sujet traité, les microfilaries et les vers adultes en même temps.

La diéthyl-carbamazine, déterminant de violentes réactions d'ordre anaphylactique, ne peut être employée en pratique courante.

Les médicaments stibiés, doués d'une certaine polyvalence sont toxiques pour le foie et le rein et ne peuvent être employés sans danger que sur des sujets relativement sains. Nous avons vu que les modalités d'utilisation du Stibophen (FOUADINE N.D.) ne permettent son emploi en pratique que sous une surveillance très stricte et avec un risque non négligeable, même en ce qui concerne les dérivés Thiosalicylés.

Il est bon de noter toutefois qu'il existe depuis peu un mélange de produits agissant en synergie et entraînant simultanément la mort des nématodes adultes et des microfilaries. Il s'agit du composé arsenical F 151 et du dérivé du benzimidazole HOE 33258 dont nous avons indiqué les modalités d'emploi au stade expérimental (cf. ci-dessus).

B - PROPHYLAXIE

1°- Sanitaire

La prophylaxie sanitaire de la Dirofilariose canine, se réalise contre les insectes vecteurs, dont nous avons vu que le principal était le moustique, et peut-être la puce, et peut consister en une double réaction.

- Protection contre les piqûres d'insectes
- Destruction massive de ces vecteurs.

La première est, nous l'avons vu (cf. ci-dessus), efficace dès lors que l'on limite le temps d'exposition de l'animal aux piqûres de moustiques, particulièrement lors des périodes d'activité des culicidés (qui dépendent de l'espèce envisagée). Un chien vivant très souvent dans une habitation garnie de portes et fenêtres à moustiquaires, est beaucoup moins vite infesté qu'un sujet errant à l'extérieur.

La seconde est difficile à réaliser aux Nouvelles-Hébrides, vue la très grande quantité de gîtes naturels des larves de culicidés. Lors de la seconde Guerre mondiale, et durant la campagne du Pacifique, l'Etat-Major américain avait fait procéder à l'épandage massif d'insecticides organochlorés qui avaient considérablement abaissé la densité des moustiques. Actuellement, ces moyens ne sont plus envisagés que localement et surtout dans les aires riches en Anophèles, vecteurs du paludisme.

2°- Prophylaxie médicale

Elle vise à détruire le parasite, sous sa forme larvaire ou adulte, ou à l'état de microfilaires circulantes, chez l'hôte définitif.

La destruction des larves, au fur et à mesure qu'elles sont transmises par les insectes vecteurs, est le moyen idéal. Elle a été envisagée dans les zones du globe où les culicidés se reproduisaient en grand nombre pendant quelques mois seulement dans l'année.

La Diéthyl-carbamazine est utilisée par Jackson (98, 100) à la dose de 2,8 mg/kg quotidiennement. Le produit étant administré dès le début de la saison d'exposition aux culicidés, jusqu'à une période de deux mois après le fin de celle-ci.

Kume (112, 114) recommande l'emploi d'un dérivé stibié : l'anti-monyl-pyrogallol-sulfonate de sodium à la dose de 5 mg/kg de poids vif. Ce médicament est administré 5 à 7 jours de suite, à 45 jours d'intervalle durant toute la période d'infestation en vecteurs.

Lorsque la densité en moustiques est élevée, tout au long de l'année (cas des Nouvelles-Hébrides), il faudrait recourir à un traitement continu. Nous n'avons aucune expérience de l'emploi du dérivé stibié mais la Notézine administrée continuellement est de plus en plus mal tolérée localement et les traitements de longue durée tentés par nos prédécesseurs ont dû être suspendus, à cause des vomissements qu'ils occasionnaient et du rejet presque immédiat des comprimés.

La destruction des parasites adultes peut se réaliser (cf. ci-dessus) par l'emploi de Thiacétarsamide de sodium (caparsolate) à la dose de 2,2 ml de la solution par kg de poids vif. Ce dosage s'il est répété à des intervalles de temps assez courts, permet de tuer les filaires avant que la majorité d'entre elles n'atteigne la maturité sexuelle, et vu le petit nombre de parasite, n'est pratiquement d'aucun danger du fait de l'absence habituelle de complications pulmonaires. Ce traitement est répété tous les 6 mois dès l'âge d'un an.

Enfin, la destruction des microfilaires peut se réaliser à l'aide de la diéthyl-carbamazine (cf. ci-dessus) ou de l'iodure de dithiazamine (DIZAN N.D.) à la dose de 6,5 mg/kg, durant une semaine. Ce traitement, répété à des intervalles de temps rapprochés, permettrait de limiter les possibilités d'infestation des insectes vecteurs, mais n'empêcherait pas l'évolution des larves et le rôle pathogène des nématodes adultes chez un chien en particulier, la dose de base étant insuffisante (100).

C - CONCLUSION

La prophylaxie médicale de la Dirofilariose canine, peut se réaliser individuellement, et avec succès, grâce à des injections répétées de thacétarsamide de sodium. Mais ce produit est d'un emploi délicat du fait de son action irritante pour le tissu conjonctif. Les injections doivent être pratiquées par voie endoveineuse stricte.

De plus, ce produit ne possède aucune propriété microfilaricide, et à son administration doit succéder celle de diéthyl-carbamazine, ou d'iodure de dithiazamine. Il serait donc intéressant de disposer d'une substance douée à la fois des facultés de détruire les nématodes adultes et leurs microfilaires. C'est dans ce dessein que nous avons testé un composé employé couramment en thérapeutique anthelminthique : le 1-Tétramisole.

CHAPITRE II - Le 1-Tétramisole

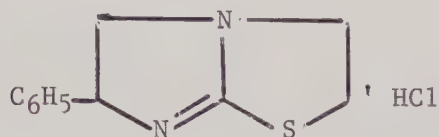
A - RAPPELS DE LA CONSTITUTION CHIMIQUE ET DES PROPRIETES PHYSIQUES

1°- Constitution chimique

Le 1-Tétramisole (20605 R.P.) est l'isomère lévogyre du tétrahydro-2, 3, 5, 6 phényl-6 imidazo (2,1-b) Thiazole.

Sa formule brute est $C_{11} H_{12} N_2 S$.

Sa formule développée plane est la suivante :



Le chlorhydrate est le sel le plus utilisé en thérapeutique. Son poids moléculaire est de 240,753.

2°- Propriétés physiques

Le 1-Tétramisole est une poudre blanche, fine, granuleuse, inodore, non hygroscopique mais facilement soluble dans l'eau, le méthanol et l'alcool éthylique à 95°, très peu soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'acétone. Le point de fusion est d'environ 230°C.

B - PHARMACOLOGIE

1°- Toxicité aiguë et subaiguë

a) La toxicité aiguë a été expérimentée sur la souris et le chien (105).

Chez la souris, par voie orale, le 20605 R.P., chlorhydrate, a la même toxicité, qu'il soit administré en une seule prise, ou chaque jour, pendant cinq jours consécutifs. Dans chaque cas, sa DL 50 est voisine de 115 mg/kg. Dans les minutes qui suivent son administration, le produit provoque une dyspnée et une hyperesthésie dont l'intensité croît avec la quantité ingérée. Aux doses toxiques, on note en outre de l'agitation avec cris, des tremblements et des soubresauts. Les souris meurent au cours d'une crise de convulsions cloniques, 10 à 15 minutes après l'administration.

Chez le chien, seuls quelques vomissements sont notés à la dose de 5 et 15 mg/kg et par jour.

A la plus forte dose de 45 mg/kg et par jour, cet animal peut présenter un ptialisme abondant, des vomissements et des manifestations d'anxiété avec manifestations hallucinatoires. Dans une expérimentation portant sur quatre chiens, deux sujets ont été trouvés morts le 14^e jour du traitement, sans signes précurseurs; parmi les deux suivants, l'un présenta au 15^e jour de traitement de l'anxiété et des tremblements; l'autre accusa une perte pondérale de 20 %.

A la dose de 90 mg/kg et par jour, on note les mêmes symptômes que précédemment et des tremblements avec des crises convulsives accompagnées de difficultés respiratoires. La mort est survenue chez un sujet 45 mn. après la seconde administration, au cours d'une crise de convulsions cloniques.

On note, à la dose de 5 mg/kg et par jour, l'apparition d'urobiline et de sels biliaires durant le traitement et de plus, à la dose de 45 mg/kg, une augmentation plus ou moins importante de la SGPT (transaminase glutamique pyruvique) au cours du traitement, avec à son terme, de la fibrinémie et une vitesse de sédimentation un peu élevée.

En outre, le poids absolu et relatif du foie d'un chien mort 14 jours après une administration quotidienne de l-Tétramisole à la dose de 45 mg/kg, a été trouvé élevé par rapport au poids normal du foie d'un chien témoin.

L'anatomie pathologique a révélé à la dose de 45 mg/kg et par jour, de petites altérations de la muqueuse gastrique (ulcérations, congestion, oedème, pétéchies), une diminution importante du nombre de cellules lymphocytoïdes du thymus, un aspect d'hypoplasie de la moëlle osseuse, et l'existence de manchons lymphocytaires périveineux au niveau du cerveau. Cette anomalie, notée uniquement chez le chien et absente chez le rat, serait l'indice d'une très légère réactivation vaccinale, les sujets d'expérience ayant été immunisés par un vaccin associé : Maladie de Carré, hépatite contagieuse et leptospirose, 7 mois auparavant.

b) Toxicité à terme :

Elle a été étudiée chez le rat et le chien, soumis à des doses de l-Tétramisole, administrées per os, durant un mois.

Les rats ont présenté un retard de croissance pondérale aux doses journalières de 45 et 135 mg/kg. Aux doses plus faibles, l'aspect et le comportement des animaux est resté normal. Aucune anomalie hématologique ou biologique n'a été observée.

L'anatomie pathologique a décelé quelques modifications morphologiques des hépatocytes, lors de traitements à posologie élevée, mais aucune lésion organique de ces cellules.

La toxicité à terme chez le chien a été démontrée précédemment. Elle ne s'observe que pour des doses quotidiennes minimales de 45 mg/kg.

c) Activité tératogène chez la souris, la ratte et la lapine :

Elle a été étudiée chez les deux premières espèces après administration du produit en solution aqueuse, par sonde naso-oesophagienne, et chez la lapine, après l'ingestion de gélules. La posologie journalière était de 45 mg/kg.

Chez la souris et la ratte, le traitement institué du jour 5 au jour 15 de la gestation a été bien toléré et l'évolution pondérale des gestantes a été la même que celle des animaux témoins. On n'observe aucun effet embryotoxique ni tératogène et le développement post-natal des foetus est normal.

Chez la lapine, traitée du jour 6 au jour 16 de la gestation, on a noté un amaigrissement de l'ordre de 14 % par rapport aux témoins. Cette perte pondérale s'est atténuée après l'arrêt du traitement. L'aspect et le comportement

des lapines ont été semblables à ceux des témoins. On observe un taux de résorption embryonnaire un peu élevé, une croissance foetale in utero légèrement diminuée, mais aucun effet tératogène.

Il semble donc que le 1-Tétramisole, même administré à doses fortes, onze jours consécutifs, durant la période d'organogénèse, se montre dépourvu d'activité tératogène.

d) Tolérance :

La tolérance a été évaluée par des examens du système cardio-vasculaire, respiratoire et nerveux du chien anesthésié au pentobarbital sodique (12).

- Action sur le système cardio-vasculaire :

A la dose de 10 mg/kg intra-veineuse, le 1-Tétramisole peut provoquer un léger crochet hypertenseur (10-15 %), une augmentation de la fréquence cardiaque (36 % de la valeur initiale et retour à la normale en 30 mn) sans autre modification du tracé électrocardiographique.

A la dose de 10 mg/kg per os, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le tracé électrocardiographique ne sont pas modifiés.

- Action sur le système respiratoire :

A la dose de 10 mg/kg intra-veineuse, le 1-Tétramisole provoque aussitôt une augmentation de la fréquence respiratoire (50 à 70 %) qui persiste environ trois heures, et une augmentation de l'amplitude respiratoire qui cesse après l'injection pour être suivie d'une légère diminution.

A la dose de 10 mg/kg per os, on ne note pas de modification de fréquence et d'amplitude.

- Action sur le système nerveux :

A la dose de 10 mg/kg intra-veineuse, le 1-Tétramisole ne modifie pas l'hypertension d'origine externe (injection d'adrénaline) ou interne (ex.-occlusion bilatérale des carotides) et n'influe pas sur le réflexe orthostatique. Par contre, il diminue de 40 % l'hypotension consécutive à l'excitation du bout périphérique du nerf vague, et semble donc provoquer une baisse passagère de l'excitabilité parasymphathique.

En conclusion, la tolérance générale du 1-Tétramisole est excellente, du point de vue cardio-vasculaire, respiratoire et nerveux.

La tolérance locale est également bonne. Le choix de la voie digestive à la dose unique de 15 mg/kg et par jour ne pose pas de problème.

C - MODE D'ACTION ET PROPRIETES BIOLOGIQUES (198, 199, 3, 200, 41)

Le mode d'action du 1-Tétramisole a été précisé in vitro. Cette substance inhibe chez Ascaris et chez d'autres nématodes sensibles, la fumarate-réductase et, par conséquent, la réduction du fumarate en succinate. Il s'ensuit une diminution :

- de la formation de succinate et d'acides gras volatils
- de la réoxydation du NADH₂ et de la réduction du fumarate
- de la formation d'ATP et de la consommation en phosphore inorganique.

Le 1-Tétramisole agit ainsi sur le système musculaire des nématodes en provoquant une paralysie tonique précédée d'une activité spamogène. Celle-ci peut s'observer à un moindre degré sur l'intestin des animaux traités et favorise par ce fait l'élimination des helminthes.

Le 20605 R.P. n'exerce aucun effet sur les cestodes et les trématodes. Chez ces vers, les réductases du fumarate présenteraient des différences d'affinité. outre la réduction du fumarate, les cestodes disposeraient d'autres systèmes récupérateurs de NAD et producteurs d'ATP. Enfin, les enveloppes mitochondriales des cestodes seraient plus ou moins imperméables au 1-Tétramisole.

Nous résumerons les propriétés anthelminthiques du 1-Tétramisole sous forme d'un tableau indiquant le spectre d'activité du produit (198, 199, 14, 202, 191, 192).

TABLEAU XXIII

Espèce animale	Principaux helminthes sensibles
<u>BOVINS</u>	<i>Haemonchus</i> spp, <i>Ostertagia ostertagi</i> <i>Trichostrongylus axei</i> <i>Bunostomum</i> spp, <i>Cooperia</i> spp., <i>Nematodirus</i> spp. <i>Neoscaris vitulorum</i> , <i>Syngyloides papillosus</i> <i>Chabertia ovina</i> <i>Oesophagostomum</i> spp. <i>Dictyocaulus viviparus</i> <i>Protostrongylus</i> spp.
<u>OVINS</u>	<i>Chabertia ovina</i> , <i>Bunostomum</i> spp. <i>Haemonchus</i> spp., <i>Ostertagia</i> spp. <i>Trichostrongylus</i> spp.
<u>PORCINS</u>	<i>Ascaris suum</i> , <i>Strongyloides ransomi</i> <i>Oesophagostomum dentatum</i> <i>Hyostrophylus rubidus</i> <i>Metastrongylus apri</i> <i>Chaerostrophylus pudendotectus</i>
<u>VOLAILLES</u>	<i>Capillaria obsignata</i> <i>Ascaridia galli</i> <i>Heterakis gallinae</i>
<u>CHIENS</u>	<i>Toxocara canis</i> <i>Toxascaris leonina</i> <i>Uncinaria stenocephala</i> <i>Ankylostoma caninum</i> <i>Angiostrongylus vasorum</i>

D - PRESENTATION, POSOLOGIE, MODE D'EMPLOI

Le 1-Tétramisole est commercialisé sous diverses formes dont nous ne retiendrons que sept présentations des laboratoires Spécia.

1 - Un soluté buvable à 1,5 % de base soit 1,76 % de chlorhydrate de lévamisole (1-Tétramisole) destiné à la vermifugation per os des ruminants et des porcins (ANTHELSOL N.D.).

Cette préparation s'administre à la dose de 7,5 mg/kg de poids vif, en une seule fois, avec quelques variantes selon les espèces et le poids des animaux, et ne doit pas être prescrite en même temps que la méthylridine et l'hexachlorophène. Elle n'est pas indiquée dans l'espèce équine.

2 - Un soluté buvable à 8 % de base, soit 9,43 % de chlorhydrate de lévamisole destiné au déparasitage des volailles (PAGLISOL Solution N.D.).

Ce soluté s'administre chez les oiseaux dans l'eau de boisson, à la dose de 20 mg soit 0,25 ml/kg de poids vif, en une seule fois.

3 - Une solution aqueuse injectable à 0,7 % de base, correspondant à 0,82 % en chlorhydrate de lévamisole, destinée au déparasitage des chiens (NEMISOL 0,7 % N.D.).

Cette solution s'injecte par voie sous-cutanée à la dose de 7 mg soit 1 ml/kg de poids vif. La dose maximale est de 20 ml. On pratique une injection unique, éventuellement répétée 10 jours plus tard.

4 - Une solution aqueuse injectable à 5 % de base, correspondant à 5,89 % de chlorhydrate de lévamisole destinée au déparasitage des bovins, ovins, caprins et porcins.

Cette préparation s'injecte chez les bovins, par voie intramusculaire à la dose de 3,5 mg/kg de poids vif (1 ml/15 kg) la dose maximale est de 60 ml.

Chez les ovins et les caprins, par voie sous-cutanée à la dose de 5 mg/kg (1 ml/10 kg).

Chez les porcins, par voie sous-cutanée à la dose de 1 ml pour 7,5 jusqu'à 1 ml/15 kg de poids vif.

5 - Une solution injectable dosée à 15 % de base, correspondant à 17,67 % en chlorhydrate de lévamisole destinée au traitement anthelminthique des ruminants et des porcins (NEMISOL L 15 N.D.).

Ce soluté s'emploie chez les ruminants par voie intramusculaire à la dose générale de 1 ml pour 20 kg de poids vif.

Chez le porc, par voie sous-cutanée à la même posologie.

6 - Une poudre soluble à 20 % de base, correspondant à 22,57 % de chlorhydrate de lévamisole, destinée au traitement anthelminthique des volailles et du porc (PAGLISOL Poudre N.D.).

pour 10 kg de poids vif chez les volailles. dans l'eau de boisson ou parfaitement
mélangée aux aliments à la dose de 5 à 7,5 mg/kg de poids vif chez les porcins.

Ces comprimés sont absorbés chez l'enfant à la dose de 3 mg/kg et chez l'adulte, à la dose totale de 150 mg, après un léger repas. Ils peuvent être prescrits chez des sujets en mauvais état général, ou convalescents.

Averti de la possibilité de traitement de la Strongylose cardio-pulmonaire canine, par le 1-Tétramisole, et de certains succès rencontrés par les médecins, suite à l'emploi de cette substance en vue de la lutte contre la Wuchereriose, nous avons essayé le lévamisole dans le chimio-thérapie de la Dirofilariose canine, aux Nouvelles-Hébrides.

CHAPITRE III.- PROPRIETES MICROFILARICIDES DU 1-TETRAMISOLE

A - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

La bibliographie nous a fourni de précieuses indications quant aux qualités microfilaricides du 1-Tétramisole.

En 1972 et 1973, l'emploi de ce produit est recommandé aux U.S.A. (195, 100, 99) pour la destruction des microfilaries de Dirofilaria immitis, bien qu'il n'ait pas reçu l'approbation du " Food and Drug Administration ".

La dose préconisée est de 10-12 mg/kg d'animal et par jour, pendant 15 jours au maximum. La plupart des microfilaries sont tuées dès le 6ème jour. Il est bon de pratiquer un examen de sang quotidien, afin d'arrêter le traitement dès sa réussite. Les vomissements qui accompagnent la prise médicamenteuse, peuvent être palliés par l'administration d'atropine immédiatement avant. Les signes de nervosité ou d'excitation dus à l'ingestion de l'anthelminthique cessent en cas de traitement discontinu.

En 1975 et 1976, divers auteurs (137, 138, 35, 34) précisent les propriétés microfilaricides et les modalités d'emploi du 1-Tétramisole. Des chiens subissent un traitement adéquat à l'aide de thiacétarsamide de sodium, de façon à les débarrasser des filaires adultes parasitant leur coeur. Trois semaines plus tard, on leur administre per os du chlorhydrate de 1-Tétramisole en les séparant en deux groupes. Le groupe 1 reçoit une dose quotidienne de 10 mg/kg et le groupe 2, une dose quotidienne de 15 mg/kg. Des échantillons de sang sont prélevés et les microfilaries dénombrées par la méthode de Mines (139) puis par la méthode de Wylie modifiée par Kelly (211, 108).

L'expérience montre qu'après 7 à 11 jours de traitement, les chiens des deux groupes sont débarrassés de leurs microfilaries, et qu'en même temps, on constate que le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la densité en érythrocytes du sang ne varient pas hors des limites normales. On assiste seulement à une élévation de l'éosinophilie sanguine, et du taux de transaminase (SGPT) durant le traitement, avec retour à la normale dès cessation de l'absorption du 1-Tétramisole.

Ce produit est donc une bonne arme thérapeutique utilisable pour la destruction des microfilaries de Dirofilaria immitis, d'un emploi facile, et entraînant pour le chien parasite, des réactions infiniment moins dangereuses que la diéthyl-carbamazine.

Nous avons testé son efficacité dans la clinique courante, aux Nouvelles-Hébrides.

B - EXPERIMENTATION

1°- Choix de la forme médicamenteuse

Parmi les différentes préparations commerciales à notre disposition, nous avons retenu des comprimés fabriqués par les Laboratoires SPECIA sous l'appellation SOLASKIL. Ces comprimés sont dosés à 30 ou 150 mg de 1-Tétramisole (20605 R.P.) et permettent donc d'ajuster avec assez de précision la posologie au poids du sujet à traiter.

De plus, ils sont faciles à administrer par le profane, soit directement, soit mélangés à des boulettes de viande, et leur manipulation n'offre pas de danger pour l'utilisateur.

Ils permettent enfin le traitement de l'animal par son propriétaire, à domicile, et nous ont libéré de la contrainte de l'injection quotidienne en dépit, il faut l'avouer, d'un manque de "rigueur expérimentale". Nous étions ainsi obligés de faire confiance au rapport du propriétaire de l'animal.

Le " SOLASKIL " était à l'époque utilisé à l'hôpital français de Luganville pour lutter contre l'Ankylostomose humaine.

2°- Choix des sujets à traiter et contrôle.

Nous avons traité des chiens examinés à la clinique lors de la pratique courante.

Notre choix a porté sur deux types de sujets :

- Les animaux que nous avons traités précédemment à l'aide de Thiacétarsamide de sodium (Caparsolate ABBOTT) et qui étaient en principe débarassés de la majeure partie, voire de la totalité des filaires adultes.

- Les animaux n'ayant reçu aucun traitement antérieur, et qui étaient parasités par les filaires et leurs larves sanguicoles.

Les deux groupes de chiens faisaient l'objet d'un prélèvement sanguin sur lequel avait lieu le dénombrement des microfilaires.

Certains d'entre eux ont été " suivis " de façon à déterminer l'évolution du taux de larves durant le traitement.

La plupart ont fait l'objet d'un examen de sang le lendemain de la dernière administration médicamenteuse, puis tous les 10 jours, de façon à déceler la réapparition de microfilaires circulantes.

Dans tous les cas, le dénombrement a été effectué directement, à l'état frais, ou par la technique de Knott.

3°- Modalités d'administration et posologie

Nous avons fait administrer le SOLASKIL pendant 12 jours, quotidiennement, à la dose unique de 10 mg/kg de poids vif.

L'animal recevait la totalité de la dose le matin, à jeûn, et cette prise était suivie d'un très léger repas (quelques morceaux de viande, ou de pain...)

4°- Résultats.

Nous présentons le résultat des traitements sous forme de tableaux (XXIV, XXV). Nous avons noté les manifestations d'intolérance que nous avons constatées ainsi que celles relevées par les propriétaires.

TABLEAU XXIV

A - Chiens traités antérieurement au Caparsolate

Chien N°	Nb. de Mf. avant traitement	Doses administrées	Observations	13ème J.	Nombre de Mf. au 23ème j.	33ème j.	43ème j.
S.16	380 Mf/goutte de sang	10 mg/kg/jour 12 jours	Comprimés vomis le 8ème jour Selles molles du 2ème au 5ème j.	0	-	0	0
S.34	Plus de 500 Mf par goutte	10 mg/kg/jour 12 jours	Légère diarrhée les 2è et 3è j.	0	0	-	0
S.35	60 Mf/goutte	10 mg/kg/jour 10 jours	C omprimés vomis les 2è et 7è j.	1	-	-	2
S.37	320 Mf/goutte	10 mg/kg/jour 12 jours	R.A.S.	0	0	0	0
S.47	Plus de 600 Mf par goutte	10 mg/kg/jour 12 jours	R.A.S.	0	0	0	0
S.48	Plus de 600 Mf par goutte	10 mg/kg/jour 9 jours	Diarrhée les 1er et 2ème jours	0	0	0	0

TABLEAU XXV

B - Chiens n'ayant reçu aucun traitement

Chien N°	Nb. de Mf. avant traitement	Doses administrées	Observations	Nombre de Mf. au			
				13ème j.	23ème j.	33ème j.	43ème j.
S.51	300	10 mg/kg/jour 12 jours	Diarrhée le 2ème jour. Toux augmentée à partir du 5ème j. Asthénie Rejet des comprimés le 11ème jour.	0	2	5	2
S.52	100	10 mg/kg/jour 12 jours	Quintes de toux et élimination d'une filaire dans le mucus bronchique le 8ème jour.	0	0	0	0
S.55	27	10 mg/kg/jour 12 jours	Diarrhée légère le 3ème jour Rejet des comprimés au 4è et 11è j.	0	0	1	0
S.62	400	10 mg/kg/jour 9 jours	Fortes quintes de toux, vomissements, Asthénie. Corticoïdes + Vit.C + tonocardiaques le 8è j. Mort le 9è j.	-	-	-	-
S.63	350	10 mg/kg/jour 11 jours	Diarrhée, asthénie, quintes de toux à partir du 6è jour. Rejet du Solaskil les 1er, 2è et 6è jours.	0	8	12	8
S.64	490	10 mg/kg/jour 12 jours	Toux violente dès le 4è j. + signes d'embolie pulmonaire. Corticoïdes + Vit.C + Camphotamide. Amélioration le 10è jour. 4ème jour : 600 Mf. 6ème j. : 80 Mf. - 10ème : 2 Mf.	0	0	5	9
S.70	400	10 mg/kg/jour 11 jours	Toux augmentée du 5è j. à la fin du traitement. Rejet des comprimés le 12è j. sans réadministration 5è jour : 460 Mf. - 7è j. : 65 Mf. 10è jour : 0 Mf.	0	2	2	7

Commentaires du Tableau XXIV

A l'issue de cette expérimentation, il apparaît que le Solaskil est un excellent microfilaricide. Il est dans tous les cas relativement bien toléré. Sur nos conseils, en cas de vomissements, il a été réadministré quelques heures après, accompagné d'un repas substantiel. Il a été alors bien toléré et il a toujours été possible de terminer la série d'administrations, à l'exception de deux sujets (S35 et S48) dont les propriétaires n'ont pas administré les deux ou trois dernières doses.

Les selles ramollies ou diarrhéiques sont peut être dues à la destruction intestinale d'Ankylostomes ou d'autres vers parasites, mais n'ont pas nécessité de traitement particulier.

Dans tous les cas, nous avons assisté à la disparition quasi-totale des microfilaires circulantes, et ce, pour une durée de trente jours au moins. Deux sujets (S35 et S48) ont fait l'objet d'un examen six mois et huit mois plus tard. Ils présentaient respectivement 15 et 12 microfilaires par goutte de sang, pondues vraisemblablement par des adultes arrivés à maturité sexuelle.

Commentaires du Tableau XXV

Cette série de chiens, n'ayant jamais été traitée auparavant nous a intéressé à plus d'un titre.

- Nous avons constaté une très nette recrudescence des symptômes classiques de Dirofilariose chez les trois premiers sujets, et enregistré l'élimination d'un ver adulte chez le chien S52 au cours d'une quinte de toux. Le ver, immobile, apparemment mort, avait été rejeté dans du mucus bronchique teinté de filets de sang.

- Le chien S62, ayant présenté des manifestations de type embolique analogues à celles provoquées par le thio-acétarsamide de sodium, est mort malgré l'administration de corticoïdes, d'acide ascorbique et de camphotamide. L'autopsie immédiate nous a permis de découvrir au moins trois filaires adultes (deux mâles et une femelle) dans les ramifications des artères pulmonaires. Ces trois vers étaient apparemment morts et relativement flasques. Dans le coeur, nous avons dénombré 31 vers (12 mâles et 19 femelles). Les jeunes filaires étaient immobiles et leur cuticule se déchirait facilement. Elle était d'une teinte mate et même légèrement jaunâtre. Les autres namétodes étaient d'apparence normale.

Nous avons suspecté dès ce moment une destruction des nématodes adultes, due à l'action du 1-Tétramisole.

-
En terminant la série d'épreuves, nous avons relevé la variation du taux des microfilaires durant le traitement. Il semble qu'il y ait une décharge de larves aux 4 ou 5 premiers jours, puis une chute du taux jusqu'aux 9ème et 10ème jours.

Dès le lendemain de la dernière administration de Solaskil, il ne nous a pas été possible de trouver de microfilaires lors des examens. Ceux-ci ont tous été effectués aux alentours de 18 heures, mais n'ont pas été poussés jusqu'aux méthodes d'enrichissement.

Dans presque tous les cas, les microfilaires sont réapparues une quinzaine de jours après, certainement pondues par des vers adultes.

A la lumière de ces expériences, il apparaît que le 1-Tétramisole possède une bonne capacité de destruction des microfilaires. Nous avons voulu pousser plus loin nos connaissances sur son activité en évaluant ses effets sur les filaires adultes.

CHAPITRE IV.- ACTION DU LEVAMISOLE SUR LES VERS ADULTES

A - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Nous n'avons trouvé que très peu de données bibliographiques concernant l'action du 1-Tétramisole sur les filaires adultes.

- D'une part, nous savons que le 1-Tétramisole détermine une contracture musculaire chez Ascaris lumbricoïdes, suivie d'une paralysie irréversible (198, 199, 202, 203, 14, 191, 192). Cette action s'exerce sur de nombreux Nématodes, mais semble nulle chez les Trématodes et les Cestodes.

- D'autre part, nous avons eu connaissance, grâce au Docteur R. Ratard de la Médecine rurale de Port-Vila, des expériences d'Anderson et Tulloch (5).

Ces auteurs ont administré le 1-Tétramisole à trois chiens de 15 à 20 kilo, par voie orale aux doses suivantes :

- 50 mg par jour du lundi au vendredi pendant 3 semaines
- 100 mg par jour du lundi au vendredi pendant 3 autres semaines
- Puis 4 jours après la dernière tablette de 100 mg, une prise unique de 20 mg/kg de poids vif.

Seize jours après cette dernière prise, les chiens étaient tués par injection d'un barbiturique. Sur les trois animaux, des vers morts furent trouvés, souvent chassés dans les branches secondaires des artères pulmonaires.

Ces auteurs apportent donc la preuve de l'activité macrofilariicide du 1-Tétramisole sur *Dirofilaria immitis*.

Nous avons voulu tester cette activité par administration de comprimés à des chiens destinés à être sacrifiés.

B - EXPERIMENTATION

1°- Choix de la présentation

Pour cette série d'essai, nous avons choisi à nouveau le 1-Tétramisole sous forme de comprimés (SOLASKIL - N.D.)

Les observations précédentes avaient montré que cette présentation était relativement bien tolérée chez le chien, et l'administration permettait un traitement à domicile.

2°- Choix des sujets à traiter

Les animaux soumis à ces essais ont été choisis lorsque leurs propriétaire ont manifesté le désir de les abandonner en vue de l'euthanasie.

Il nous était donc possible, en différant la mise à mort, de soumettre les sujets à un traitement, puis d'en contrôler les résultats grâce à des autopsies.

Puis nous avons traité les chiens, en nous basant sur l'observation clinique, pour vérifier l'effet du médicament administré. Cette expérimentation ayant eu lieu peu de temps avant notre départ des Nouvelles-Hébrides, nous n'avons rassemblé que onze observations.

3°- Conduite des essais.

Nous avons d'abord sélectionné quatre chiens présentant un taux sanguin de microfilaires relativement élevé. Ces quatre animaux étaient destinés au sacrifice. Nous leur avons nous même administré le 1-Tétramisole tous les matins durant quinze jours, à la dose de 15 mg par kg de poids vif, cette prise étant suivie d'un repas de viande.

Les animaux ont été sacrifiés quinze jours après la dernière absorption de Solaskil. Auparavant, nous déterminions leur taux sanguin de microfilaires par examen direct d'une goutte de sang.

D'autre part, sur une série de sept animaux, nous avons fait administrer les mêmes doses de Solaskil, en priant le propriétaire de noter toute réaction anormale, et de réadministrer le produit quelques heures après son rejet éventuel. Le 16ème jour, nous avons contrôlé le taux sanguin de microfilaires, opération que nous avons recommencée trente et soixante jours plus tard.

4°- Résultats

a) Animaux destinés à l'euthanasie par le Thiopental sodique :

N°	Mf/goutte de sang le 1° jour	Réactions au traitement	Mf/goutte de sang le 16° jour
S.56	115	Diarrhée le 2° j. Rejet des comprimés les 5°, 7° 12°, 13° jour. Toux légèrement augmentée	0
S.58	plus de 600	Diarrhée les 2° et 3° jour, accompagnée de vomissements Rejet du Solaskil le 9° jour. Le 4° jour, oedème de la face guéri par antihistaminiques. Dès le 5° jour, fortes quintes de toux, asthénie et dyspnée. Amélioration le 15° jour.	0
S.59	Plus de 600	Selles molles le 3° jour. Vomissements le 4° jour avec fortes quintes de toux. Asthénie marquée. Le 6° jour : Corticoïdes + Vitamine C + Fructose-Camphotamide. Le 8° jour : même traitement. Amélioration le 12° jour	0
S.60	plus de 600	Le 2° jour : diarrhée + vomissements. Rejet des comprimés les 3° et 4° jour. Très fortes quintes de toux dès le 5° jour. Du 6° au 10° jour : perfusions de glucose + vitamine C et administration de Camphotamide. Amélioration le 13° jour	0

RESULTATS D'AUTOPSIE LE 30ème JOUR

(Les dates sont comptées à partir du 1er jour du traitement)

N°	Mf/goutte de sang (30° j.)	Nombre de filaires découvertes	Nombre de vers morts	Observations
S.56	0	12 : coeur et Artères pulmonaires	12	R.A.S.
S.58	0	53 : Coeur, veine cave, artères pulm.	49	4 adultes vivants (3 mâles + 1 femelle). Peu mobiles pas de Mf visible
S.59	0	71 : Coeur, veine cave, artères pulm.	71	Dans ramifications des artères pulm. présence d'amas de mucus = débris de vers détruits.
S.60	0	67 : Coeur, veine cave, artères pulm.	65	Il reste deux mâles dont la cuticule est nettement plus brillante. Nombreux débris dans les artères pulmonaires.

Commentaires des résultats :

Le traitement a été, dans l'ensemble, bien supporté. Nous avons constaté qu'il l'était d'autant mieux que l'animal mangeait un peu avant la prise du Solaskil.

Il convient naturellement de soigner énergiquement les sujets présentant des réactions de type embolique. Les trois chiens atteints ont bien répondu à un traitement à base de sérum glucosé isotonique, d'acide ascorbique et de camphotamide-fructose associés aux corticoïdes. L'amélioration des signes cliniques s'est produite du 12° au 15° jour de traitement, mais des quintes de toux avec rejet de débris de vers ont été constatées encore au 30° jour.

L'autopsie a permis de découvrir des filaires adultes d'aspect terne, jaunâtre, se cassant facilement lors du tri effectué immédiatement après la mort de l'hôte. Les quelques individus paraissant encore vivants se distinguaient aisément de la pelote parasitaire simplement par l'aspect brillant de leur cuticule. Nous avons extirpé des débris de vers, voire des filaires entières, du poumon (ramifications des artères pulmonaires) et nous avons été étonnés de la disproportion existant entre l'importance et le nombre de ces embols, et la discrétion relative des signes cliniques.

Nous avons signalé une réaction de type anaphylactique, enrayée grâce à l'administration d'antihistaminiques, et qui semble due à une décharge de produits d'excrétion ou de destruction des Nématodes.

Nous concluerons en soulignant la bonne tolérance du Solaskil, et son efficacité macrofilaricide similaire à celle du thio-acétarsamide de sodium. Il faut administrer une dose de 15 mg/kg/jour durant 15 jours. La vitesse de destruction du parasite semble être voisine dans les deux cas, et la persistance de Nématodes en voie de lyse plusieurs semaines après la fin du traitement nécessite une immobilisation prolongée.

b) Animaux soumis à l'observation clinique :

Suite aux tests effectués sur les quatre chiens précédents nous avons traité sept animaux aux mêmes doses de 1-Tétramisole, pendant le même temps, à domicile. Voici les observations relevées ou communiquées par les propriétaires, ainsi que le résultat des examens hématologiques pratiqués le 16°, le 46° et le 66° jour après le début du traitement (Tableau XXVI).

TABLEAU XXVI

N°	Mf/goutte de sang le 1° jour	Observations durant le traitement	Mf/goutte de sang le		
			16° j.	46° j.	66° j.
S.70	24	Diarrhée le 2° jour. Asthénie, dyspnée quintes de toux du 6° au 15° jour. Amélioration le 20° jour.	0	0	0
S.71	Plus de 600	Larmoiement et oedème facial le 3° jour. Rémission grâce aux antihistaminiques. Toux quinteuse, asthénie et dyspnée le 5° jour. Corticoïdes, glucose, Vit. C et camphotamide du 6° au 9° jour. Amélioration à partir du 11° jour.	0	0	0
S.72	60	Accès de toux du 4° au 9° jour	0	0	0
S.73	170	Légère diarrhée les 2° et 3° jours Quintes de toux du 3° au 11° jour	0	0	0
S.74	25	R.A.S.	0	0	0
S.75	500	Le 5° jour : dyspnée, asthénie et tachycardie. Ouabaïne I.V. + sérum glucosé + A.T.P. Du 6° au 9° jour : perfusions de sérum glucosé + Vit. C + Camphotamide-fructose Etat stationnaire jusqu'au 16° jour puis amélioration lente	0	Mort le 57° jour Intoxication par strychnine	
S.76	287	Diarrhée les 2° et 3° jour Accès de toux du 8° au 17° jour	0	0	0

Commentaires:

Du point de vue tolérance locale, il n'y a rien à ajouter aux remarques relatives aux précédents essais, sauf que l'absorption d'une petite quantité de nourriture avant la prise des comprimés permet pratiquement d'éviter le rejet de ceux-ci par vomissement.

Comme précédemment, nous avons eu à combattre une réaction de type anaphylactique, stoppée par administration de prométhazine (3277-R.P. : PHENERGAN N.D.) et dont les causes, nous le pensons, identiques : décharge de produits d'excrétion et de destruction des vers.

De même, nous avons eu à faire face à des manifestations d'insuffisance cardiaque, avec des signes d'embolie pulmonaire. Ces troubles ont eu heureusement une issue favorable, mais souvent grâce à des perfusions répétées et des soins attentifs. De l'examen de ces dernières observations, il ressort que les animaux âgés et largement infestés sont des sujets à " haut risque " lors des traitements filaricides, que ce soit à l'aide de thio-acétarsamide de sodium ou de 1-Tétramisole. Nous remarquons une fois encore que des chiens en principe peu parasités (S.72, S.73, S.74, S.76) supportent très bien le traitement institué.

Nous avons eu fortuitement l'occasion d'autopsier le chien S.75, empoisonné à la strychnine plus d'un mois après la fin de la cure filaricide. Nous n'avons retrouvé que des débris de vers logés dans les ramifications des artères pulmonaires; et accrochés aux cordages valvulaires. Le chien était donc pratiquement débarrassé des adultes de Dirofilaria immitis. Il subsistait une dilatation ventriculaire notable, une augmentation du diamètre des artères pulmonaires, dont la paroi s'était considérablement durcie jusqu'à " crisser " sous le fil du scalpel. On relevait également la présence de lésions hépatiques de nature cirrhotique.

CONCLUSION

D'après ces quelques essais, le 1-Tétramisole semble donc constituer un moyen efficace de destruction des filaires adultes de l'espèce Dirofilaria immitis.

De plus, ce produit est un excellent microfilaricide qui n'entraîne pas de réactions aussi fâcheuses que la diéthyl-carbamazine.

Enfin, le 1-Tétramisole permet d'éviter l'emploi du thio-acétarsamide de sodium, dont la teneur en arsenic peut entraîner des conséquences fâcheuses chez des sujets présentant des lésions hépato-rénales.

Il est donc possible de détruire simultanément et sans risques particuliers les filaires adultes et les microfilaires, à condition que l'animal ne soit ni trop âgé, ni trop parasité. En ce sens, le 1-Tétramisole semble être une nouvelle arme en ce qui concerne la prophylaxie de la Dirofilariose, en éliminant les adultes producteurs de larves sanguicoles, et en tuant ces dernières, qui constituent la forme de dissémination de la parasitose.

CHAPITRE V.- ESSAIS DE PROPHYLAXIE

1°- Nécessité d'une prophylaxie

Nous avons montré qu'aux Nouvelles-Hébrides, la filariose cardiovasculaire à *Dirofilaria immitis* était présente partout et à un taux d'endémie élevé (Cf. Chapitre I, 2ème partie).

L'insecte vecteur de la parasitose étant présent partout lui aussi et en très grande quantité tout au long de l'année, le seul traitement épisodique de la Dirofilariose est insuffisant, et il est nécessaire de recourir à des méthodes prophylactiques médicales.

2°- Difficultés de mise en oeuvre

Nous avons voulu instituer un programme de destruction des microfilaires grâce à l'administration de diéthyl-carbamazine, cette tentative a été un échec dans presque tous les cas :

- A cause du coût de l'emploi ininterrompu de la NOTEZINE.

- A cause de vomissements fréquents qu'occasionne ce produit lors d'une administration quotidienne prolongée.

- Egalement parce que la plupart des propriétaires de chiens n'ont pas consenti à faire l'effort de traiter leur animal tous les jours.

3°- Solution de compromis

Nous référant aux succès obtenus par Jackson (Cf. ci-dessus) lors de ses traitements semestriels au Caparsolate de Sodium (100), nous avons alors pensé à une solution de compromis qui consistait en un traitement semestriel à l-Tétramisole, aux doses que nous avons utilisées, soit 15 mg/kg/jour pendant 15 jours.

Cette méthode offre plusieurs avantages :

- Trente jours de traitement par an ne rebutent pas les propriétaires d'animaux.

- Les chiens peuvent être traités à domicile.

- Le produit à administrer est d'une manipulation facile, non dangereuse, et il est commercialisé dans toutes les pharmacies à un prix très raisonnable.

- En commençant les cures dès l'âge d'un an, on empêche l'infestation des chiens par le parasite, ou du moins, on tue les jeunes filaires peu de temps après leur maturité sexuelle. A ce sujet, il est bon de faire remarquer que pour une prophylaxie rigoureuse, la règle serait l'administration trimestrielle de l-Tétramisole. En effet, nous ne savons pas si le l-Tétramisole est capable de détruire les larves infestantes de *Dirofilaria immitis* lors de leur migration. Avec ce programme, on serait certain de détruire le nématode avant sa maturité sexuelle.

Nous manquons d'éléments pour juger de l'efficacité de cette méthode car nous l'avons mise en place peu de temps avant notre départ. Nous n'avons pu suivre que deux sujets (S.51 et S.55) sur une période de sept à huit mois après la première cure de Solaskil, encore faut-il préciser que le médicament avait été administré la première fois à des doses inférieures aux doses curatives que nous avons fixées.

- Le chien S.51 présentait à la première visite, en mars 1975, 300 microfilaires par goutte de sang. Après 12 jours de traitement à la dose de 10 mg/kg/jour, on relevait :

au 13ème jour	: 0 Mf
au 23ème jour	: 2 Mf
au 33ème jour	: 5 Mf
au 43ème jour	: 2 Mf

En janvier 1976, ce chien avait 25 Mf par goutte de sang. Un traitement de 15 mg/kg/jour pendant 15 jours a fait chuter le taux de microfilaires à zéro (Cf. S.74 = S.51).

- Le chien S.55 présentait à la première visite, en mars 1975, 27 Mf. par goutte de sang. Après 12 jours de traitement à la dose de 10 mg/kg/jour, on relevait une microfilaire par goutte de sang au 33ème jour.

En novembre 1975, ce chien avait 42 Mf par goutte de sang. Après 14 jours de traitement à la dose de 15 mg/kg/jour, son taux sanguin de microfilaires tombait à zéro. Un contrôle pratiqué en février 1976, révélait seulement 6 Mf par goutte de sang.

Cette méthode permet donc sans danger, de limiter le taux de larves sanguicoles à un seuil très bas.

C O N C L U S I O N S

Nous avons voulu montrer, après quelques rappels concernant la morphologie et la biologie de *Dirofilaria immitis*, les résultats de nos investigations concernant l'épidémiologie, le dépistage et l'étude clinique, et enfin le traitement et la prophylaxie de cette filariose cardio-vasculaire. Nous en avons tiré les enseignements suivants :

1 - La périodicité des microfilaires connaît aux Nouvelles-Hébrides un pic d'activité situé aux environs de 23 h.30 (heure locale).

2 - Ces microfilaires sont transmises par des insectes vecteurs qui sont peut être des puces, mais avant tout des Culicidés appartenant aux espèces

Aedes scutellaris
Aedes aegypti
Culex pipiens
Culex annulirostris

En outre, ces microfilaires sont capables de franchir la barrière placentaire.

3 - Les chiens sont largement infestés de *Dirofilaria immitis*, dès leur plus jeune âge et d'autant plus qu'ils vivent à l'extérieur des habitations, sans protection contre les piqûres des moustiques.

Très rares sont les sujets ne présentant pas de microfilariémie, mais abritant cependant des nématodes adultes.

Le chat, par contre, ne semble pas réceptif à l'affection aux Nouvelles-Hébrides.

4 - Avant que les sujets parasités ne présentent des symptômes classiques de *Dirofilaria immitis* (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire), il est facile de déceler la progression de la maladie par un examen clinique associé à un exercice physique.

Il nous a été possible d'observer des symptômes nerveux dûs à la filariose cardio-vasculaire, ainsi que l'évolution brutale connue sous la dénomination de syndrome cave.

5 - Nos essais de traitement de la *Dirofilaria immitis*, à l'aide de différents produits nous ont permis de vérifier :

- Que la diéthyl-carbamazine est d'un usage délicat et entraîne fréquemment des réactions mortelles.

- Que le thio-acétarsamide de sodium est un bon agent de destruction des nématodes adultes, malgré les accidents de type embolique qu'il est susceptible d'entraîner.

6 - Les quelques recherches effectuées sur l'activité du 1-Tétramisole sous forme de comprimés (SOLASKIL N.D.) nous ont permis de conclure :

- Que cette substance est active sur les microfilaires à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 10 à 12 jours.

- Que des doses de 15 mg/kg/jour administrées 15 jours de suite, sont capables de détruire vers adultes et microfilaires sans réaction fâcheuse à condition que l'animal traité ne soit pas trop âgé, ni trop parasité.

7 - Enfin, dans le but de réduire l'importance de la filariose à *Dirofilaria immitis* aux Nouvelles-Hébrides, nous avons proposé aux propriétaires des chiens un traitement semestriel aux doses indiquées ci-dessus, dès l'âge d'un an, et durant toute la vie de l'animal. Nous n'avons pas évalué l'efficacité du 1-Tétramisole sur les larves en évolution dans les tissus de l'hôte. De telles recherches constitueraient certainement un appoint important en ce qui concerne la lutte contre la Dirofilariose canine.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABADIE - A procedure for the surgical removal of Dirofilaria immitis
J.A.V.M.A. 1970, 156, 884-889.
- 2 - ABADIE, SWARTZWELDER (J.C.) - A human case of Dirofilaria immitis infection.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1965, 14 (I), 117-118.
- 3 - ACEVES (J.), ERLIJ (D.), MARTINEZ-MARANON (R.) - The mechanism of the paralyzing action of Tetramisole on Ascaris somatic muscle.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 1970, 38 (3), 602-607.
- 4 - ADCOCK - Pulmonary arterial lesions in canine Dirofilariasis.
Am. J. Vet. Res. 1961, 22, 655-662.
- 5 - ANDERSON (R.A.), TULLOCH (G.S.) - Acceptability of daily 1-Tetramisole by pound dogs infected with Dirofilaria immitis.
Nature-London, 1971, 232, 644.
- 6 - ARNOLD, DUGGAN - Immunological studies with Dirofilaria immitis.
J. Parasitol. 1937, 23, 561.
- 7 - ASHBURN (L.) et Coll. - Histological changes in ovary and uterus of live Dirofilaria immitis recovered from dogs treated with trivalent antimony compounds.
Arch. Pathol. 1945, 40, 334-339.
- 8 - AUGUSTINE - Microfilariae transfusion
J. Parasitol. 1927, 13, 256.
- 9 - BAILEY (R.W.) - A comparison study of various arsenical preparations as filaricides of Dirofilaria immitis.
J.A.V.M.A. 1958, 133, 52-55.
- 10 - BANCROFT (T.L.) - Observations of the life history of Filaria immitis
J. Proc. Roy. Soc. N.S.W. 1902, 35, 41.
Notes on the intermediary host of Filaria immitis (Leidy)
J. Proc. Roy. Soc. N.S.W. 1903, 37, 254.
- 11 - BANGHAM - Mode of action of -Di-éthyl-carbamazine labelled with C14.
Brit. J. Pharmacol. 1955, 10, 406.

- 12 - BARDONE (Mlle) et DETAILLE - Etude de la Pharmacologie générale du 1-Tétramisole.
Bibliothèque privée, 1968 (Note pour la Sté Rhône-Poulenc).
- 13 - BEASLY (J.N.) - A physiologic and anatomic study of canine Dirofilariasis.
Dissert. Abat. 1964, 25 (4), 2460.
- 14 - BENAZET - Rapport d'expertise pharmacologique établi le 15.04.69 pour le
Laboratoire SPECIA - Bibliothèque privée.
- 15 - BEMRICK (W.J.), MOORHOUSE (D.E.) - Potential vectors of Dirofilaria immitis
in the Brisbane area of Queensland - Australia.
J. Med. Entomol. 1968, 5, 269-272.
- 16 - BETTINI et Coll.- Lésions nécrotiques des ovaires de Dirofilaria immitis lors
de traitements aux antimoniaux.
Riv. di Parassit. 1947, 8, 191.
- 17 - BEYE - Filariasis in Society Islands.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1952, 1, 637.
- 18 - BISTNERR - Aberrant location of Dirofilaria immitis.
Vet. Med. 1970, 65, 867-870.
- 19 - BLACKBERG et Coll.- Electrocardiographic studies on dog infected with
Dirofilaria immitis.
J.A.V.M.A., 1930, 77, 204-211.
- 20 - BOSSIE (A.) - Microfilariae of Dirofilaria immitis in the bone marrow of a dog.
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. 1968, 27, 651-654.
- 21 - BOZICEVITCH, HUTTER - Intradermal serological tests with Dirofilaria immitis
antigen in cases of human Filariasis.
Am. J. Trop. Med. 1944, 24, 203-208.
- 22 - BRADLEY (R.E.) - Canine heart Disease : The current knowledge -
Dpt. Veterinary Sc., University of Florida - Gainesville, Fla. 1972
p. 101.
- 23 - BRADY, LAWTON, CWIE, ANDREWS, NESS, OGDEN - Localization of trivalent radio-
active antimony, following intraveinuous administration to dogs,
infected with Dirofilaria immitis.
Am. J. Trop. Med. 1945, 25, 103-107.
- 24 - BREINK (A.) - Preliminary notes on the development of the larvae of Dirofi-
laria immitis in dog fleas : Ctenocephalides felis and canis.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 1920, 14, 389-392.
- 25 - BROWN, AUSTIN - Treatment of heartworms in dogs with Stibsol -
A new drug.
J.A.V.M.A. 1939, 95, 566-569.

- 26 - BROWN, SHELDON - Natural infections of fleas with the dog heartworm :
Dirofilaria immitis
North Am. Vet. 1940, 21, 230-231.
- 27 - BRUMPT (L.C.) - Le mode d'action de la diéthyl-carbamazine sur les Filaires.
C.R. Soc. Biol. 1952, 146, 209
- 27bis - Bulletin de la Société de Pathologie exotique, 1959, 52 (3), 358-366.
- 28 - BURKHART et Coll. - Pharmacology and mode of action of diéthyl-carbamazine.
Helm. Abstr. 1973, 42 (7) 2851.
- 29 - BUXTON (P.A.), HOPKINS (G.H.E.) - Researches in Polynesia and Melanesia.
Lond. Sch. Hyg. Trop. Méd. 1927, *Mem. N°1, Part. I-IV*
- 30 - CANET, JAHAN - Essais de traitement de la filariose cardio-vasculaire canine en Indochine par le 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine.
Bull. Soc. Patho. Exo. 1950, 43, 370.
- 31 - CAPRON (A.), GENTILINI (M.), VERNES (A.) - Le diagnostic immunologique des filarioses : possibilités nouvelles offertes par l'immuno-électrophorèse.
Patho. Biol. 1968, 23, 1039-1045.
- 32 - CARLISLE (C.H.) - The incidence of Dirofilaria immitis (Heartworm) in dogs in Queensland - Australia.
Austr. Vet. J. 1969, 45 (1), 535-538.
- 33 - CARLISLE (C.H.), PRESCOTT (C.W.) - The toxic effects of Thiacetarsamide Sodium in normal dogs and in dogs infected with Dirofilaria immitis.
Austr. Vet. J. 1974, 50 (5), 204.
- 34 - CARR (S.H.) BESSMER.- Heartworm treatment with Levamisole.
Canine Practice, 1975, 2, 13-16.
- 35 - CARR (S.H.) et Coll.- Heartworm treatment with Levamisole.
Helm. Abstr. 1976, 45 (4), 2038.
- 36 - CATCOTT (C.B.) Médecine canine - Traduction (Vigot Frères) 1972, p. 239
- 37 - CHASTAIN (C.B.) - A safe method of administering thiacetarsamide sodium for heartworm therapy.
Vet. Med and Sm. An. Clin. 1975, 70, 1063 et 1066.
- 38 - CHELLAPAH (W.T.), CHELLAPAH (G.R.) - Susceptibility of four common Singapore mosquitoes to Dirofilaria immitis (Leidy)
J. Med. Entomol. 1968, 3, 358-361.

- CHEN (H.T.) - Helminths of cats in Fukien and Kwantung provinces with a list of those recorded from China.
Lignan Sci. J. 1934, 13, 261-273.
- CH'HEN (T.T.) et Coll. - Association de la diéthyl-carbamazine et des salicylés
Chinese Med. J. 1959, 78, 174
- CLAYETTE (J.) - Contribution à l'étude de l'épidémiologie de la filariose canine sur la côte provençale.
Thèse de doctcrat Vétérinaire - Lyon - Mai 1951.
- COLES (G.C.) - The mode of action of Levamisole.
Third international Congress of Parasitology - Munich 1974, 3, 1445.
- COROLLER (LE) (Y.) - Evolution de Dirofilaria immitis chez Aedes (Stegomyia) aegypti souche " Orlando ".
Bull. Soc. Patho. Exo. 1957, 50, 542.
- COSKER Mc (P.J.), SEAWRIGHT (A.A.) - Cf. CARLISLE, PRESCOTT - 1974 -
Austr. Vet. J. 50 (5), 204-208
- COUDERT (J.), AMBROISE-THOMAS (P.), KIEN-TRUONG (T.) - Diagnostic sérologique des filarioses par immuno-fluorescence sur coupes de Dirofilaria immitis et Dipetalonema vitae.
Bull. Soc. Patho. Exo. 1968, 61, 435-441.
- CULBERTSON, ROSE - Experimental Chemotherapy -
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1947, 41, 18-54.
- DACORSO (P.) - Microfilaires de Dirofilaria immitis dans les capillaires méningés.
Bol. Soc. Brasil. Med. Vet. 1944, 13, 211.
- DAGGY (R.H.) - The biological and seasonal cycle of Anopheles farauti (Laveran) on Espiritu-Santo (New-Hebrides).
Ann. Ent. Soc. Amer. 1945, 38, 1-13.
- DALIP-SINGH, AHLUWALIA (G.S.) - Studies on the " in vitro " action of KMnO4 on the adult worms of Dirofilaria immitis, microfilariae of Dirofilaria immitis and Dirofilaria repens.
Ind. J. Malariol. 1961, 15, 301-305.
- DAO-VAN-THAI - Contribution à l'étude du paludisme aux Nouvelles-Hébrides
Thèse de l'Ecole de Médecine d'Hanoï - 1952.
- DASHIELL - A case of Dirofilariasis involving the lung.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1961, 10, 37-39.
- DRUDGE (J.H.) - Treatment of canine Filariasis.
Am. J. Vet. Res. 1952, 8, 220.

- 52 - RODHAIN (F.) - Rapport d'enquête épidémiologique sur la Dengue, en Nouvelle-Calédonie et aux Nouvelles-Hébrides.
1972 - *Bibliothèque privée*.
- 53 - ESTRADA (J.P.) - A report on Dirofilaria immitis in Sorsongo province, Philippines.
J. Philip. Med. Ass. 1965, 41, 191-196.
- 54 - EUZEBY (J.) - Diagnostic expérimental des helminthoses animales.
Vigot Frères - 1958 - pp. 147 à 166.
- 55 - EUZEBY (J.) - Maladies vermineuses des animaux domestiques.
Vigot Frères - 1961 - Tome I, *Fascicule 1*.
- 55bis - EUZEBY (J.) - Une zoonose méconnue : La Dirofilariose humaine à Dirofilaria immitis.
Bull. de l'Académie Nationale de Médecine, 1976, Tome 161, 1, 48.
- 56 - EUZEBY (J.), LAINE (B.) - Sur la périodicité des microfilaires à Dirofilaria immitis.
Revue de Med. Vet. 1951, 102, 231.
- 57 - FANTAM (H.B.), STEPHEN, THEOBALD - The animal parasite of man.
Sam and Danielsson - London - 1916.
- 58 - FAUST (E.C.) - Discovery of human heartworm infection in New-Orleans
New-Orleans J. Parasitol. 1941 - 27 - 115-122.
- 59 - FAUST (E.C.) - Human infection with Dirofilaria.
Bull. W.H.O. 1962, 27, 642.
- 60 - FAUST, AGOSIN - Unusual findings of filarial infection in men.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1952, 1, 239-249.
- 61 - FAUST, DE BAKEY - Longevity of Microfilariae.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1934, 31, 1043.
- 62 - FRIEDHEIM - Therapeutic field trials in canine filariasis.
Congrès d'Athènes - 1973 - p. 118.
- 63 - FÜLLEBORN - Über Versuche an Hundfilarien und deren Übertragung durch Mücken
Beihefte zum.
Arch. f. Schiffs u. TropenHyg. 1908, 12, 1-16 und 313.
- 64 - GALLIARD (H.) - L'évolution de Dirofilaria immitis (Leydi) chez Aedes aegypti et Aedes albopictus au Tonkin.
C.R. Soc. Biol. 1937, 125 (30) 130.
- 65 - GALLIARD (H.) et Coll. - Variations saisonnières de l'évolution de Dirofilaria immitis chez Aedes albopictus.
Ann. Parasitol. Hum. Anim. Comp. 1938, 16, 210-214.

- 66 - GARLICK (N.) - Intravenous and oral medication for the elimination of heartworm (Dirofilaria immitis).
Helm. Abstr. 1972 - 41 (3^o, 3581.
- 67 - GONNERT - Microfilariae Transfusion.
Zblt. Bakt. 1965, 149, 75-79.
- 68 - GOODMAN, CORE - Pulmonary infarct, secondary to Dirofilaria larvae.
Arch. Int. Med. 1964, 113, 702-705.
- 69 - GORDON (R.M.), WEBBER (W.A.F.) - A new technique for the concentration of Microfilariae from the venous blood, and its application to their detection in persons harbouring them in low density.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 1955, 49 (1), 80.
- 70 - GRASSI (B.), CALANDRUCCIO (S.) - Über Hematozoon Lewis : Entwicklungscyclus einer Filaria (Filaria recondita Grassi) des Hundes.
Zblt. Bakt. 1890, 3, 18.
- 71 - GUBLER - A comparative study on the distribution, incidence and periodicity of the canine filarial worms : Dirofilaria immitis and Dipetalonema reconditum in Hawai.
J. Med. Entomol. 1966, 3, 159-167.
- 72 - HAHN (A.W.) - Angiocardiography in canine Dirofilariasis.
J.A.V.M.A. 1960, 136, 355.
- 73 - HARRIS (S.S.), SUMMERS (M.A.) - A concentration method for demonstrating microfilariae in the blood.
Am. J. Trop. Med. 1945, 25, 497.
- 74 - HAWKING (F.) - Chemotherapy of filariasis in vitro and in vivo.
J. Trop. Med. Hyg. 1940, 43, 204.
- 75 - HAWKING (F.) - The chemotherapy of filarial infection.
Pharmacological Reviews, 1955, 7 (2), 279.
- 76 - HAWKING (F.) - Symposium on loiasis : Periodicity of microfilariae of Loa loa.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1955, 49, 132.
- 77 - HAWKING (F.) - Role of spleen in controlling the number of microfilariae.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 1958, 56, 168-172.
- 78 - HAWKING (F.) - Periodicity of microfilariae.
Inf. J. Malariol. 1960, 14, 567-573.
- 79 - HAWKING (F.) - Advances in Filariasis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1965, 59, 19-21.
- 80 - HAWKING (F.) - The 24 hour periodicity of microfilariae : Biological mechanisms responsible for its production and control.
Proc. Roy. Soc. Biol. 1967, 169, 59.

- 81 - HAWKING (F.), GAMMAGE (K.), WORMS (W.J.) - The periodicity of microfilaria : The relation between circadian temperature cycle of monkeys and the microfilarial periodicity.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1965, 59, 675-680.
- 82 - HAWKING (F.), PATTANAYAK (S.), SHARMA (H.L.) - The periodicity of microfilariae: Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia ceylonensis, Dirofilaria repens.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1966, 60, 97.
- 83 - HAWKING (F.), SEWELL, THURSTON - The mode of action of Hetrazan in filarial worms.
Brit. J. Pharm. 1950, 5, 217-238.
- 84 - HAWKING (F.), THURSTON - The periodicity of microfilaria : The distribution of microfilariae in the body and explanation of its production.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1951, 45, 307-340
- 85 - HENNIGAR (C.R.), FERGUSON (R.W.) - Pulmonary sclerosis as a result of Dirofilaria immitis infection in dogs.
J.A.V.M.A. 1957, 131, 336-340
- 86 - HENRIKSON (D.M.), HENDERSON (R.A.) - Dirofilaria immitis microfilariae in amniotic fluid.
J. Parasitol. 1969, 55, 195.
- 87 - HERIVAUX (A.), RONCIN (P.), DAO VAN THAI.- Etude du paludisme à Port-Vila et aux alentours.
Ann. Med. Pharm. Colon. 1939, 37 (1), 40-62
- 88 - HEWITT et Coll.- Experimental chemotherapy of filariasis : effects of diéthyl-carbamazine against naturally acquired filarial infection in cotton rats and dogs.
J.A.M.A., 1947, 135, 708.
- 89 - HINMAN - Studies on the dog heartworm with reference to filarial periodicity.
J. Trop. Med. Hyg. 1935, 38, 265-269.
- 90 - HINMAN - Attempted reversal of filarial periodicity in Dirofilaria immitis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1936, 33, 524-527.
- 91 - HINMAN, FAUST, DE BAKEY - Filarial periodicity in the dog heartworm Dirofilaria immitis after blood transfusion.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1934, 31, 1043-1046.
- 92 - HOBSON (H.P.) - Angiocardiography in canine dirofilariasis.
J.A.V.M.A. 1959, 135, 347-544.
- 93 - HORNE (R.D.) - Evaluation of pulmonary arteriotomy for the removal of Dirofilaria immitis.
J.A.V.M.A. 1962, 141, 248-255.

- 94 - INSTITUT PASTEUR - Extrait d'un rapport confidentiel à propos d'une enquête épidémiologique sur la Dengue (F. RHODAIN) 1972. Bibliothèque privée.
- 95 - IYENGAR (M.O.T.) - Distribution géographique des moustiques dans la région du Pacifique Sud.
Ibid. Technic. Pap. 1955, 86, 1-47.
- 96 - IYENGAR (M.O.T.) - Developmental stages of filariae in mosquitoes.
South Pacific commission, 1957, Techn. Pap. N° 104
- 97 - IYENGAR (M.O.T.) - Aperçu de la faune culicidienne du Pacifique Sud.
Commission du Pacifique Sud, 1960, Fiche Technique N° 104.
- 98 - JACKSON (R.F.) - Heartworm disease in dog : Report of a Symposium.
J.A.V.M.A. 1969, 154, 369-397.
- 99 - JACKSON (R.F.) - Canine heartworm disease
Ed. Bradley, R.E. and Pacheco G. 1972 - Gainesville USA - p. 129
- 100 - JACKSON (R.F.) - Procedures for the treatment and prevention of canine heartworm disease.
J.A.V.M.A. 1973, 162 (8), 660-661.
- 101 - JACKSON (R.F.), OTTO (G.F.) - Occurrence of adult heartworms in venae cavae of dogs.
J.A.V.M.A. 1962, 141, 117-121.
- 101bis - JACKSON (R.F.), OTTO (G.F.) - Distribution of heartworms in the right side of the heart and adjacent vessels of the dog.
J.A.V.M.A. 1966, 149, 515-518.
- 102 - JACKSON (W.F.), KNOWLES (J.O.), WALLACE (C.R.) - Heartworm surgery simplified
Small Anim. Clin. 1962, 2, 342-346.
- 103 - JAFFE, DOREMUS - Metabolic patterns of Dirofilaria immitis in vitro.
J. Parasitol. 1970, 56, 254-260.
- 104 - JOYEUX (C.), SAUTET (J.) - Nouvelles recherches sur Dirofilaria immitis.
Bull. Soc. Patho. Exo. 1938, 31, 122.
- 105 - JULOU (L.) - Rapport d'expertise toxicologique sur le 20.605 R.P. pour le compte du laboratoire Spécia. 27 mai 1969.
Bibliothèque privée.
- 106 - KAGAN (I.G.) - A review of immunological methods for the diagnosis of filariasis.
J. Parasitol. 1963, 49, 773-799.
- 107 - KAGAN (I.G.), NORMAN (L.), ALLAIN (D.S.) - An evaluation of the bentonite flocculation and indirect hemagglutination test for the diagnosis of filariasis.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1963, 12, 548-555.

- 108 - KELLY (J.D.) - Detection and differentiation of microfilariae in canine blood.
Austr. Vet. J. 1973, 49, 23-27.
- 109 - KERSHAW et Coll.- Studies of the intake of microfilariae by their insect vectors, their survival and their effects on the survival of their vectors - 1 - Dirofilaria immitis and Aedes aegypti.
Ann. Trop. Med. and Parasitol. 1953, 47, 207-224.
- 110 - KNOTT (J.) - A method of making microfilarial surveys on dog blood.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1939, 33, 191-196.
- 111 - KUBO (M.) - The daily and seasonal periodicity of microfilariae of Dirofilaria immitis in the peripheral blood of the dog.
Chin. Med. J. 1938, *Suppl.* 2 - 375-384.
- 112 - KUME (S.) - Studies on Dirofilaria immitis : Life cycle in the dog.
Jap. J. of Vet. Sci. 1949, 11, 53.
- 113 - KUME (S.) - Chemotherapy of canine dirofilariasis.
Am. J. of Vet. Res. 1957, 18 (69), 912-923.
- 114 - KUME (S.) - Prophylaxis of Dirofilaria immitis infection.
Am. J. Vet. Res. 1958, 19 (72) 675-676
- 115 - KUME (S.) - Pathogenesis of allergic shock from the use of diéthyl-carbamazine to the canine dirofilariasis.
Third international congress of parasitology - Munich 1974 - B 13
- 116 - KUME (S.), ITAGAKI (S.) - On the Life-Cycle of Dirofilaria immitis in the dog as the final host.
Brit. Vet. J. 1955, 111, 16-24.
- 117 - KUME (S.), OISHI (I.) - Adult filaricidal effect of an arsenical ; Dichlorophenarsine Hydrochloride.
J. of Jap. Vet. Med. Ass. 1952, 5, 358-361.
- 118 - KUME, OISHI, KOBAYASHI - Further studies on prophylactic therapy against the developing stages of Dirofilaria immitis before reaching the canine heart.
Am. J. Vet. Res. 1961, 22, 1066-1068.
- 119 - KUROKAWA (K.) - Surgical treatment of canine filariasis.
Jap. of Vet. Sci. 1959, 21, 233-240.
- 120 - LAIRD (M.) - Dirofilaria immitis in Fiji Islands.
Zool. Publ. Vict. Univ. New Zealand, 1951, Nº 10
- 121 - LAIRD (M.) - Mosquitoes and malaria in the hill country of the New Hebrides
Bull. Ent. Res. 1955, 46 (2), 275-289.

- 122 - LANG et NOC - Les filaires de Nouvelle-Calédonie.
Arch. Parasitol. Paris 1903, 7, 377.
- 123 - LANGER (B.W.), HAMPERPOON (D.) - Some metabolic processes in the microfilarial form Dirofilaria immitis.
J. Parasitol. 1970, 56, 144-145.
- 124 - LAVERAN (R.) - " Sur les Culicidés des Nouvelles-Hébrides "
Comm. Pac. Sud. 1901, *Ibid* 54, pp. 908-910.
- 125 - LEON (J.J.) - La race charolaise aux Nouvelles-Hébrides.
Thèse de Doctorat Vétérinaire - Lyon 1973.
- 126 - LEVER (R.J.) - The Anopheline mosquitoes of Melanesia.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1945, 38 (6), 499.
- 127 - LEVERT (J.) - Etude de l'élevage aux Nouvelles-Hébrides.
Thèse de Doctorat Vétérinaire - Toulouse 1972.
- 128 - LIVE, STUBBS -Diagnosis of filariasis in dogs.
J.A.V.M.A. 1938, 92, 686-690.
- 129 - MAC FADZEAN - Immunity in filariasis of experimental animals.
Am. J; Trop. Med. Hyg. 1953, 2 (1) 85-94.
- 130 - MANLEY, BARAZANJI - Canine filariasis in Iraq.
Vet. Rec. 1953, 65 (47), 846.
- 131 - MANN (P.H.), FRATTA (I.) - Transplantation of adult heartworm of Dirofilaria immitis in dogs and cats.
J. Parasitol. 1953, 39 (2) 139-144.
- 132 - MANTOVANI (A.), JACKSON (R.F.) - Transplacental transmission of microfilariae of Dirofilaria immitis in the dog.
J. Parasitol. 1966, 52, 116.
- 133 - MANTOVANI (A.), SULZER (A.J.) - Indirect fluorescent antibody technique for diagnosis of canine dirofilariasis.
Am. J. Vet. Res. 1967, 28, 351-354.
- 134 - MASAHIRO, NAGATO - Experimental immunization with Dirofilaria immitis.
Jap. J. Vet. Sci. 1959, 6 (2), 63
- 135 - MAUZE (J.) - Contribution à l'étude du paludisme aux Nouvelles-Hébrides.
Med. Trop. 1946, 6 (2) 109-138
- 136 - MENON (M.A.) - A rapid method of preparing dry mounts of filariae.
Ind. J. Malariol. 1960, 14, 4.
- 137 - MILLS (J.N.), AMIS (T.C.) - Levamisole as a microfilaricidal agent in the control of heartworm.
Austr. Vet. J. 1975, 51 (6), 310-314.

- 138 - MILLS (J.N.) et Coll.- Levamisole as a microfilaricidal agent in the control of canine dirofilariasis.
Helm. Abstr. 1976, 45 (1), 418.
- 139 - MINES (J.J.) - Levamisole as a microfilaricidal agent in the control of heartworm.
Austr. Vet. J. 1967, 43, 559.
- 140 - MORRIS (M.L.), DINKEL, (J.H.), GREEN (F.D.) - Laboratory diagnosis of dog heartworm.
North Am. Vet. J. 1935, 16 (9), 34.
- 141 - MOSELEY - Human dirofilariasis.
J. S. Carolina Med. Ass. 1968, 64, 264.
- 142 - MURATTA - Immunologische Studien über Dirofilaria immitis.
Fukuoka Acta Med. 1939, 32, 690-749.
- 143 - NODA (R.) - On the prenatal infection of dogs with ascarides : Toxocara canis.
Bull. of Nippon Univ. série B.4, 1954, p. 111.
- 144 - NOC (F.) - Chimiotherapie des filarioses. Action de l'amino-arséno-phénol (132) sur Microfilaria bancrofti.
Bull. Soc. Patho. Exo. 1923, 16, 126.
- 145 - " Les Nouvelles-Hébrides " : Fascicule édité par la Résidence de France (Service Information) à Port-Vila.
- 146 - O'CONNOR - Researches in West Pacific : Dirofilaria immitis in Samoa Islands
Res. Mem. Lond. Sch. Trop. Med. 1923, 4, 1.
- 147 - OHISHI, ISAMU - Diagnosis of filariasis.
Jap. J. Vet. Sc. 1961, 23, 478.
- 148 - OHISHI, KOBAYASHI, KUME KONE, SAWADA - Skin test in diagnosis of canine filariasis.
Jap. J. Vet. Sc. 1961, 14, 277-288.
- 149 - OLSON - Dirofilaria immitis in the cerebral arteries of a dog.
J. Parasitol. 1970, 56, 203-204.
- 150 - OTTO (G.F.) - Heartworms in dogs.
North. Am. Vet. 1949, 30, 181-189.
- 151 - OTTO (G.F.), MAREN (T.H.) - Possible use of an arsenical compound in the treatment of heartworm disease in dogs.
Science 1947, 106, 105.
- 152 - OTTO (G.F.), MAREN (T.H.) - Studies on the chemotherapy of filariasis.
Am. J. Hyg. 1949, 50, 92-141.

- 153 - OTTO (G.F.), MAREN (T.H.) - Arsenamide in chemotherapy of filariasis.
Am. J. Hyg. 1951, 51, 353.
- 154 - PANDIT, SEETHARAMA - Adhesion phenomen in filariasis.
Ind. J. Med. Res. 1962, 16, 946-953.
- 155 - PERRY (W.J.) - Keys to the larval and adult mosquitoes of Espiritu Santo (New-Hebrides) with notes on their bionomics.
Pan. Pac. Ent. San Francisco 1946, 22 (1), 9-18.
- 156 - PERRY (W.J.) - Studies on Mansonia xanthogaster and its relation in filariasis in the South Pacific.
J. Parasitol. 1949, 35 (4), 379-382.
- 157 - PHILIPS (J.H.) - Studies on the transmission of Dirofilaria immitis in Massachusetts.
Am. J. Hyg. 1939, 29, 121-129.
- 158 - PICK (F.) - Nouvelle méthode d'enrichissement des microfilaires sanguicoles in vivo.
Acta Trop. Base1. 1951, 8, 154.
- 159 - POIRIER, DESCHIENS - Sur une modalité de la technique de coloration des microfilaires. Méthode panoptique.
Bull. Soc. Pathol. Exo. 1951, 44 (11-12), 748.
- 160 - PALLOCK (S.) - Canine filariasis complicated by albuminuria.
North Am. Vet. J. 1948, 29, 429.
- 161 - POPESCO (F.) - Value of Gate-Papacostas reaction in filariasis in the dog.
C.R. Soc. Biol. Paris 1933, 112, 1493-1494.
- 162 - PURCHASE (H.S.) - Hetrazan in the treatment of Dirofilaria immitis.
Vet. Rec. 1950, 62, 364.
- 163 - RAGEAU (J.) - Les arthropodes parasites de l'homme et des animaux domestiques dans les territoires français du Pacifique.
Bull. de l'O.R.S.T.O.M. - Nouméa - Novembre 1956.
- 164 - RAMALIGAM (S.) - The epidemiology of filarial transmission in Samoa and Tonga.
Ann. Trop. Med. 1968, 62, 305-324.
- 165 - RAO - Survival in vitro of microfilariae during six weeks in sterile conditions
Ind. Med. Gaz. 1933, 30, 705.
- 165bis - RAO - Studies on Dirofilaria immitis microfilariae in vitro.
Trop. Dis. Bull. 1933, 30, 705.
- 166 - Revue de Pathologie comparée et de Médecine expérimentale. Nov. Déc.1971 p.35

- 167 - RIDLEY - Complement fixation test in filariasis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1957, 50, 255-257
- 168 - ROBERT O'JONES - Therapy in canine heartworm disease.
Modern Vet. Practice 1974, 55 (2), 115.
- 169 - ROENICK (W.J.) - Surgical removal of canine heartworm by pulmonary arteriotomy.
J.A.V.M.A. 1958, 133, 581-585.
- 170 - ROSARIO (F.D.) - Dirofilaria immitis and its culicine intermediate hosts in Manila.
Philippine J. Science, 1936, 60, 45-55.
- 171 - ROSEN (L.) - Observations on Dirofilaria immitis in french Oceania.
Am. J. Trop. Med. 1954, 4, 318-328.
- 172 - ROUBAUD (E.), COLLAS-BELCOUR (J.) - Recherches sur la transmission de Dirofilaria immitis Leidy.
Bull. Soc. Patho. Exo. 1936, 29, 1111-1120.
- 173 et 174 - ROUBAUD (E.), COLLAS-BELCOUR (J.) - Nouvelles recherches sur l'évolution expérimentale de Dirofilaria immitis chez quelques culicidés indigènes
Bull. Soc. Patho. Exo. 1937, 30, 480-484 et 511.
- 175 - SADUN, DUXBURY, GORE - Homologous PCA and fluorescent antibodies reactions in rabbit infested with Dirofilaria immitis.
J. Infect. Dis. 1967, 117, 317-326.
- 176 - SAN AUGUSTIN (O.D.) - Filariasis in A.F.P. war dogs.
Vet. Med. 1954, 49, 429-434.
- 177 - SANTUCCI (J.) et Coll.- Emploi de la Fouadine contre Dirofilaria immitis.
Rec. Med. Vet. 1953, N° 129.
- 178 - SARLES - Neutralization test with living microfilariae.
J. Infect. Dis. 1938, 62, 337-358
- 179 - SAWYER (T.K.), WEINSTEIN (P.P.) - Morphologic changes occurring in canine microfilariae maintained in whole blood cultures.
Am. J. Vet. Res. 1963, 24, 402-407.
- 180 - SAWYER (T.K.), WEINSTEIN (P.P.) - Studies on the microfilariae of the dog heartworm Dirofilaria immitis : Separation of parasites from whole blood.
J. Parasitol. 1963, 49, 39-45.
- 181 - SCHNELLE (G.B.), JONES (T.C.) - Dirofilaria immitis in the eye and in an interdigital cyst.
J.A.V.M.A. 1945, 107, 14-16.
- 182 - SCHNELLE (G.B.), YOUNG (R.M.) - Clinical studies on microfilarial periodicity in war dogs.
Am. J. Trop. Dis. 1914, 2, 361.

- 183 - SMITH (A.J.), RIVAS (D.) - Glacial acetic acid in concentration method for preparing dry mounts of filarial larvae.
Am. J. Trop. Dis. 1914, 2, 361.
- 184 - SOLTYS (A.) - Heartworm in the dog.
J.A.V.M.A. 1956, 129, 520-521.
- 185 - SONSINO (P.) - "Mise en évidence des larves de Dirofilaria immitis chez Pulex serraticeps et Haematopinus piliferus".
Atti. Soc. Tosc. Sc. Nat. 1888, Mem.10, 20.
- 186 - SOTTYN - Heartworm in the dog.
J.A.V.M.A. 1956, 129, 520-521.
- 187 - STEPHANOPOULO, MAUZE - A propos de la thérapeutique anthelminthique par la phénothiazine (thiodiphénylamine) et ses dérivés (discussion)
Bull. Soc. Path. Exot. 1947, 40, 343.
- 188 - STONE (A.), KNIGHT (K.L.), STARCKE (H.) - A synoptic catalog of the mosquitoes of the world.
Entomol. Soc. Am. 1959, 6, 1-358.
- 189 - STUEBEN (E.B.) - Development of larvae of Dirofilaria immitis in dog fleas.
J. Parasitol. 1954, 40, 580.
- 190 - TAYLOR (A.E.R.) - Maintenance of filarial worms in vitro.
Exp. Parasitol. 1960, 9, 113-120.
- 191 - THIENPONT (D.), VANPARIJS (O.F.J.) et Coll.- Tetramisole (P.8299) : A new potent broad spectrum anthelmintic.
Nature 1966, 209, 1084-1086.
- 192 - THIENPONT (D.) et Coll. - The anthelmintic activity of tetramisole in the dog.
Vet. Rec. 1968, 83, 369-372.
- 193 - THOORIS (G.C.) et Coll.- Etude sur les méthodes de diagnostic et de traitement de la filariose à Wuchereria bancrofti en Océanie française.
Bull. O.M.S. 1959, 20, 729-730.
- 194 - TONGSON (M.S.), ROMERO (F.R.) - Observations on the periodicity of Dirofilaria immitis in the peripheral circulation of the dog.
Brit. Vet. J. 1962, 118, 229-304.
- 195 - TULLOCH (G.S.), ANDERSON (R.A.) - Tetramisole and canine filariasis. Canine heartworm disease. The current knowledge. R.E. Bradley Ed.
Univ. of Florida, Dept. of Vet. Sci. Gainesville, 1972, pp. 101-104
- 196 - TURK (R.D.) et Coll.- A note on the occurrence of the nematodes Dirofilaria immitis and Ancylostoma brasiliense in unusual location.
J.A.V.M.A. 1956, 129, 425.

- 197 - UNDERWOOD (P.C.), HARWOOD (P.D.) - Survival and location of microfilariae of Dirofilaria immitis in dogs.
J. Parasitol. 1939, 25, 23-33.
- 198 - VAN DEN BOSCHE (H.), JANSSEN (P.A.J.) - The biochemical mechanism of action of the anthelmintic drug : Tetramisole
Life Sci. 1967, 6, 1781-1782.
- 199 - VAN DEN BOSSCHE (H.), JANSSEN (P.A.J.) - Pharmacological studies on the drug : Tetramisole.
Biochem. Pharmacol. 1969, 18, 35.
- 200 - VAN NUETEN (J.M.) - Pharmacological aspects of Tetramisole.
Comp. Biochem. of parasites. 1972, 5, 1010-1018.
- 201 - VON LICHTENBERG (F.) et Coll.- Hepatic lesions in dogs infected with dirofilariasis.
J.A.V.M.A. 1962, 141 (1), 121-128.
- 202 - WALLEY (J.K.) - Tetramisole in the treatment for gastro-intestinal worms and lungworms in domestic animals. I - Sheep and goat.
Vet. Rec. 1966, 78, 406-414.
- 203 - WALLEY (J.K.) - Tetramisole treatment for gastro-intestinal worms and lungworms. II - Pigs.
Vet. Rec. 1967, 81, 617-623.
- 204 - WARD (J.W.), REEDER (R.C.) - Incidence of Dirofilaria immitis, the dog heartworm, in dogs from Mississippi.
J. Parasitol. 1948, 34 (2), 35-36.
- 205 - WEBBER (W.A.F.) - Morphology of Dirofilaria immitis.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 1955, 49 (2), 123
- 206 - WHARTON (R.H.) - A simple method of mounting and preserving filarial larvae.
Bull. O.M.S. 1959, 20, 729 et 730.
- 207 - WILCOX (H.S.) - Pulmonary arteriotomy for removal of Dirofilaria immitis in the dog.
J.A.V.M.A. 1960, 136, 328-388.
- 208 - WINTER (H.) - The pathology of canine dirofilariasis.
Am. J. Vet. Res. 1959, 20, 336-371.
- 209 - WOODRUFF (A.W.) - Destruction of microfilariae of Loa loa in the liver with Banocide (Hetrazan).
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1951, 44, 479.
- 210 - WRIGHT (W.H.), UNDERWOOD (P.C.) - Fuadin in the treatment of infestation with the dog heartworm, Dirofilaria immitis.
Vet. Med. 1934, 29, 234-246.

- 211 - WYLIE (J.P.) - Detection of microfilariae by a filter technique.
J.A.V.M.A. 1970, 156 (10), 1403-1405.
- 212 - ZIEGLER (C.G.) - Treatment of canine filariasis with Caricide, diéthyl-carbamazine.
J.A.V.M.A. 1960, 116, 209-210.
- 205Bis - WEBBER (W.A.F.), HAWKING (F.) - Evolution of adult of Dirofilaria immitis without microfilariae.
*Exp. Parasito*¹. 1954, 4, 143-164.

Vu, le Président de Thèse
Professeur GARIN

Vu, le Directeur de l'École
Professeur FROGET

Vu, le Rapporteur
Professeur J. EUZEBY

Vu, le doyen de l'Université
Claude Bernard de Lyon
Professeur GERMAIN

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Lyon I
Professeur D. GERMAIN

